

Aus der Neurologischen Universitätsklinik Marburg
(Direktor: Universitätsprofessor Dr. W. Oertel)
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**HEMMUNG DES KONTRALÄSIONELLEN DORSALEN
PRÄMOTORISCHEN KORTEX ZUR VERBESSERUNG DER
MOTORISCHEN FUNKTION DER BETROFFENEN HAND NACH
SCHLAGANFALL MIT 1 Hz rTMS**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von Susanne Maus aus Wien

MARBURG 2014

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
20.05.2014

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. D.Nowak

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. J. Bartsch
2. Korreferent: Herr Prof. Dr. Plant

1 INHALTSVERZEICHNIS

2	Einleitung.....	6
2.1	<i>Anatomie des Motorischen Systems.....</i>	10
2.1.1	Prämotorischer Kortex.....	13
2.1.2	Marklager.....	14
2.2	<i>Schlaganfall und adaptative Plastizität.....</i>	16
2.2.1	Adaptative Plastizität:	17
2.3	<i>Das Konzept der interhemisphärischen Kompetition.....</i>	19
2.4	<i>Historischer Überblick.....</i>	27
2.4.1	Therapieversuche mit rTMS	29
2.5	<i>Technische Grundlagen</i>	29
2.5.1	Die achtförmige Spule	31
2.5.2	Tiefenreichweite	32
2.5.3	Spulenerwärmung	33
2.6	<i>Gefährdungspotential und Risiken der rTMS auf das kortikale motorische System.....</i>	33
2.7	<i>Einordnung in den aktuellen Forschungsstand.....</i>	35
2.7.1	Interaktion von frontalen (prämotorischen) Arealen und ipsilateralem M1.....	35
2.7.2	Transkranielle Stimulation des primären motorischen Handareals	37
2.7.3	Transcranielle Stimulation über dem dorsalen prämotorischen Kortex	38
2.7.4	Vorstudien.....	41
2.8	<i>Die Hypothese</i>	46
3	Material und Methoden.....	46
3.1	<i>Neuromodulation und Elektrophysiologie.....</i>	46

3.1.1	MEP (motorisch evozierte Potentiale).....	48
3.1.2	CSP (cortical silent period)	52
3.1.3	Zerebrale Konnektivität, ipsilaterale Innervationsstille (ISP), transkallosale Leitungszeit	58
3.2	<i>Probanden</i>	60
3.3	<i>Klinische Untersuchungen (Scores)</i>	63
3.3.1	Mini Mental Status Examination (MMS).....	63
3.3.2	Modified Rankin Scale (mRS)	67
3.3.3	National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)	68
3.3.4	Medical Research Council scale for wrist extension of the affected hand	72
3.3.5	Jebsen-Taylor-Handfunktionstest.....	73
3.4	<i>Geräte</i>	74
3.4.1	Magnetstimulator und Doppelspule:	74
3.5	<i>Methode</i>	76
4	Versuchsdurchführung	79
4.1	<i>Bestimmung der Ruheschwelle und MEP Ableitung</i>	79
4.2	<i>Bestimmung der kortikalen Innervationsstille (CSP)</i>	81
4.3	<i>Bestimmung der ipsilateralen Innervationsstille (ISP)</i>	81
4.4	<i>Testung der Handfunktion</i>	81
4.5	<i>Durchführung der 1 Hz rTMS</i>	82
5	Statistische Methoden:	83
5.1	<i>Varianzanalyse</i>	83
5.2	<i>Korrelationsanalyse:</i>	84
6	Ergebnisse	84
6.1	<i>Handfunktion</i>	84
6.2	<i>Elektrophysiologie</i>	86

6.2.1	Veränderungen der cortico-spinalen Erregbarkeit (MEP), der langanhaltenden Hemmung (CSP) und der interhemisphärischen Hemmung (ISP)	86
6.2.2	MEP (motorisch evozierte Potentiale)	87
6.2.3	CSP	87
6.2.4	ISP	87
6.3	<i>Korrelation zwischen Veränderung der motorischen Funktion und Veränderungen der kortiko-spinalen Erregbarkeit und der langanhaltenden Hemmung</i>	88
7	Diskussion	89
7.1	<i>Veränderungen der klinischen Parameter</i>	89
7.2	<i>Veränderungen der elektrophysiologischen Parameter :</i>	91
7.2.1	Effekte der Hemmung des PMd auf kortiko-spinale Erregbarkeit, langanhaltenden Hemmung und interhemisphärische Hemmung	91
7.2.2	Aussage zur intrakortikalen Konnektivität:	91
7.2.3	Effekte durch Hemmung des PMd auf die motorische Handfunktion:	93
7.3	<i>Korrelation zwischen neurophysiologischen Messungen und rTMS induzierten Änderungen der motorischen Handfunktion:</i>	95
8	Schlussfolgerungen	96
9	Summary	98
10	Zusammenfassung	100
11	Literaturverzeichnis	102
12	Tabellen	119
13	Abbildungen	119
14	Abkürzungen	123

2 EINLEITUNG

Der Schlaganfall ist eine Erkrankung von zunehmender sozioökonomischer Bedeutung in alternden Gesellschaften. Für das Jahr 2020 wird erwartet, dass Schlaganfälle und die koronare Herzkrankheit die führenden Ursachen für den Verlust von gesunden Lebensjahren sein werden. *Feigin V et al., 2003.*

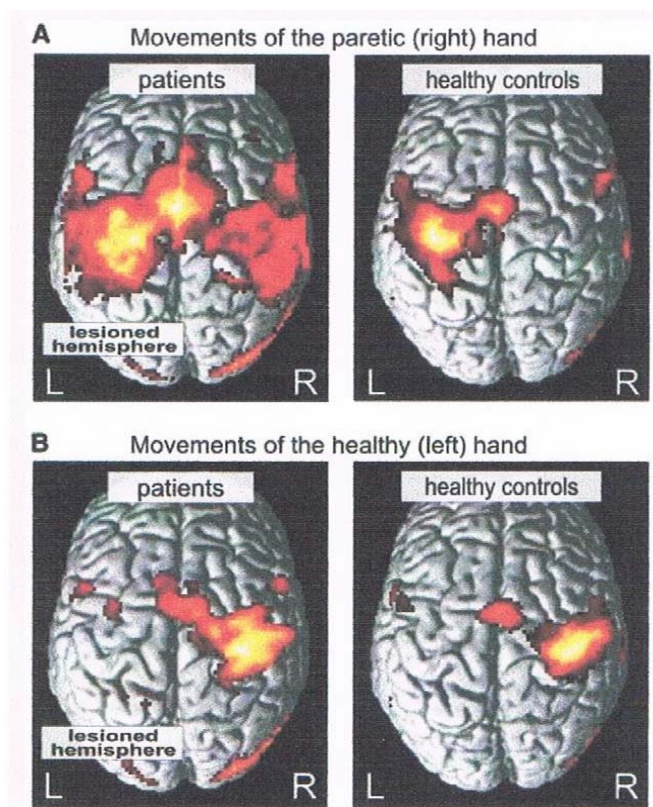
Zwei Drittel aller Patienten, die einen Schlaganfall überleben, leiden unter einer persistierenden Behinderung. Darunter ist eine motorische Einschränkung die häufigste. Trotz intensiver physiotherapeutischer, ergotherapeutischer und sportmedizinischer Bemühungen in der Rehabilitation, leiden 60-70 % aller Schlaganfallpatienten auch noch ½ Jahr nach dem zerebrovaskulärem Schlaganfallereignis an einer eingeschränkten motorischen Handfunktion. *Feigin V et al., 2003.* Gerade persistierende Handfunktionsstörungen, die auf einen länger zurückliegenden Schlaganfall resultieren, zeigen bisher wenig Erholungstendenz.

Funktionelle MRT Studien zeigten, dass in der Subakutphase nach Schlaganfällen eine Überaktivität der nicht betroffenen Hemisphäre mit einer schlechten Erholung des motorischen Defizits der betroffenen Hand korreliert ist. *Nowak D A, Grefkes C, Fink G R, 2008, Ward N S et al., 2003.* Beim Gesunden findet sich ein Gleichgewicht zwischen der Erregbarkeit der motorischen Hirnrindenareale beider Hemisphären. *Nowak D A, Grefkes C, Fink G R, 2008, Kinsbourne M, 1974.* Unmittelbar vor der Ausführung einer Willkürbewegung mit einer Hand kommt es beim Gesunden zu einer Zunahme des hemmenden Einflusses von der aktivierten kontralateralen Hemisphäre zur ipsilateralen Hemisphäre. Daher erfährt die Hand, die nicht bewegt werden soll einen hemmenden Einfluß und es kommt zu einer verminderten inhibitorischen Rückkopplung von der ruhenden zur aktiven Hemisphäre. *Nowak D A, Grefkes C, Fink G R, 2008, Ferbert A et al., 1992.* Nach einem Schlaganfall kommt es während Willkürbewegungen mit der betroffenen Hand zu einer Hemmung der primärmotorischen Hirnrinde der betroffenen Hemisphäre, welche von homotopen Hirnrindenarealen der nicht betroffenen Hemisphäre ausgeht. *Nowak D A, Grefkes C, Fink G R, 2000. Murase N et al., 2004. Hummel F C, Cohen L G, 2006.* (Siehe Abb.1,

Seite 7) Dies geschieht häufig durch eine Enthemmung der nicht betroffenen Hemisphäre mit interhemisphärischer Verschiebung des physiologischen Gleichgewichts der kortikalen Erregbarkeit zuungunsten der betroffenen Hemisphäre. Nowak D A, Grefkes C, Fink G R, 2008. Murase N et al., 2004. Dies kann eine Funktionsverschlechterung und Beeinträchtigung der funktionellen Rehabilitation der betroffenen Hand verursachen.

Abb. 1): Grefkes et al. 2008b, Brain 2011, 134;1264-1276.

Neurale Aktivität während Bewegungen der linken oder rechten Hand bei Gesunden und bei Schlaganfallpatienten mit linkshirnigen subkortikalen Läsionen ($P < 0,05$, gruppenkorrigiert). Die Aktivität ist auf der Gehirnoberfläche sichtbar gemacht. Bei Schlaganfallpatienten waren Bewegungen der betroffenen Hand (A) mit signifikanten Aktivierungen der ipsilateralen (kontraläsionellen) motorischen Areale verbunden (linke Bilder). Bei Gesunden fehlte diese Aktivierung (rechte Bilder). Sie fehlte ebenfalls bei Bewegungen der nicht betroffenen Hand (B) bei Schlaganfallpatienten.



Eine motorische Funktionserholung korreliert dabei positiv mit einer Normalisierung dieses Gleichgewichts und Rückkehr zu einem normalen Aktivitätsniveau beider Hirnhälften. *Ward N S et al., 2003, Ward N S et al., 2003.*

In weiteren Studien bei Schlaganfallpatienten konnte gezeigt werden, dass durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) eine Abnahme der interhemisphärischen Hemmung von der nicht betroffenen zur betroffenen Hemisphäre durch Inhibition des kontraläsionellen M1 (primärer Motorkortex) erreicht werden konnte. Gleichzeitig wurde eine Verbesserung der motorischen Handfunktion, sowie eine Vergrößerung der Repräsentanz der Hand im motorischen Kortex beobachtet. Es werden nun auf der Grundlage dieser Erkenntnisse über die Neuroplastizität des Gehirns nach Schlaganfallereignissen neue elektrophysiologische Behandlungsstrategien in der neurologischen Rehabilitation, wie z.B. rTMS, untersucht. *Dimyan M A, Cohen L G, 2001. Nowak D A, 2009. Murase N et al., 2004.*

Die zerebrale Reorganisation durch neurale Plastizität beinhaltet die Modulation von neuraler Aktivität innerhalb des verbleibenden motorischen Netzwerks und die Maximierung der neuralen Ressourcen zur motorischen Erholung. rTMS kann motorisches Lernen fördern und die motorische Erholung induzieren, in dem sie direkt oder indirekt die Erregbarkeit des ipsiläsionellen Kortex erhöht. *Takeuchi N, Shin-Ichi-Izumi, 2012.* Eine bildgebende Studie zeigte, dass die inhibitorische rTMS über der nicht betroffenen Hemisphäre die pathologische Überaktivität in den primären und nicht primären motorischen Kortexen der nicht betroffenen Hemisphäre reduzieren konnte. *Nowak D A et al., 2008.*

Zudem vermindert inhibitorische rTMS über der nicht betroffenen Hemisphäre pathologische transcallosale Einflüsse vom kontraläsionellen M1 auf die ipsiläsionelle Hemisphäre und verstärkte das Zusammenspiel zwischen den primären und nicht primären motorischen Kortexen in der betroffenen Hemisphäre. *Grefkes C et al., 2010.* Eine neuere Metaanalyse über rTMS Effekte auf die Funktionserholung der oberen Extremität bei Schlaganfallpatienten berichtete, dass eine niederfrequente rTMS über der nicht betroffenen Hemisphäre nützlicher sei, als eine hochfrequente Stimulation der betroffenen Hemisphäre. *Hsu W Y et al., 2012.*

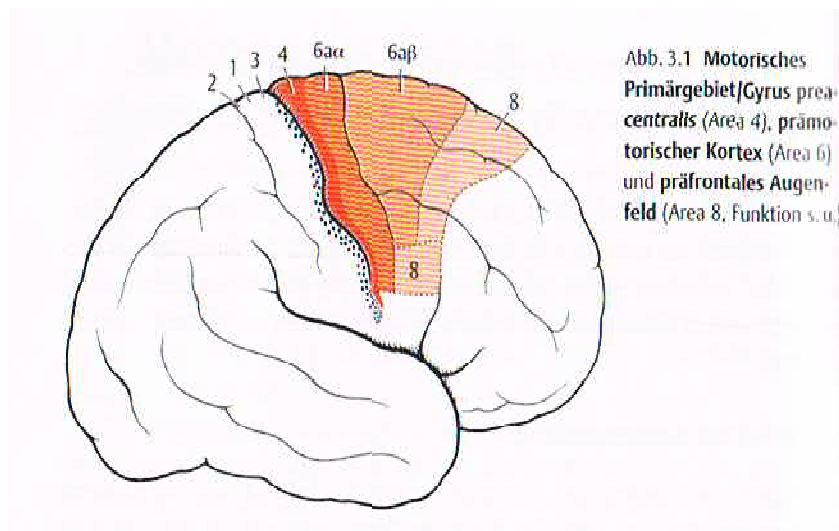
Nach einem Schlaganfall findet sich eine abnormale verstärkte interhemispherische Hemmung von dem kontraläsionellen (gesunden) Kortex in Richtung des ipsiläsionellen primären motorischen Kortex (M1) bei Bewegungen der betroffenen Hand (Interhemisphärische Kompetition). *Murase N et al., 2004. 69, Kumar S et al., 2011.* Das Ausmaß dieser Hemmung korreliert mit der Ausprägung der motorischen Einbuße. *Murase N et al., 2004.* Innerhalb des Konzeptes der interhemisphärischen Kompetition nehmen wir an, dass die Hemmung von Seiten des kontraläsionellen M1 die Erholung der motorischen Funktion und die motorische Entwicklung innerhalb des ipsiläsionellen Netzwerks behindert. *Nowak D A, Grefkes C, Ameli M, Fink G R, 2009. Murase N et al., 2004. Kumar S et al., 2011.* Etliche unabhängige „proof of principle“ Studien haben gezeigt, dass die Hemmung des kontraläsionellen M1 durch 1 Hz rTMS die erhöhte neurale Aktivität innerhalb der motorischen Areale der kontraläsionellen Hemisphäre vermindern kann und gleichzeitig die motorische Funktion der betroffenen Hand nach Schlaganfall verbessert. *Murase N et al., 2004.* Beim Menschen sind die neuralen Verbindungen zwischen dem dorsalen prämotorischen Kortex und M1 innerhalb einer Hemisphäre sehr dicht und äußerst wichtig für die Kontrolle der Handbewegungen. *Taubert M et al. 2009.* Die Hemmung des PMd durch 1 Hz rTMS verursacht eine lang anhaltende Reduktion der Erregbarkeit des ipsilateralen M1. *Gerschlag W, Siebner H R, Rothwell J C, 2001. Rizzo V et al., 2004.* Im Kontext mit dem Konzept der interhemispherischen Kompetition nach Schlaganfall erscheint es sinnvoll zu fragen, ob eine 1 Hz rTMS Stimulation über dem kontraläsionellen PMd eine vergleichbare Verbesserung der motorischen Handfunktion nach Schlaganfall und zu einer Verbesserung der motorischen Handfunktion, z.B. durch Verminderung der interhemisphärischen Inhibition und Einwirkung auf den ipsiläsionellen M1, führt. Aus den Ergebnissen ergeben sich somit nicht nur weitere Erkenntnisse für den Einsatz von inhibitorischer rTMS in der neurologischen Rehabilitation nach Schlaganfall, sondern möglicherweise auch zusätzliche neurophysiologische Erkenntnisse über das Zusammenspiel von PMd und M1 innerhalb und auch zwischen den Hemisphären.

Wir untersuchten in unserer Studie, ob im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden durch eine 1 Hz Stimulation über dem kontraläsionellen PMd bei Schlaganfallpatienten (im subchronischen Stadium) die kortikospinale Erregbarkeit und die langanhaltende Hemmung des kontraläsionellen M1 beeinflusst wird. Dieses erfolgte zum einen durch die Messung der Größe der motorisch evozierten Potentiale (MEP) und zum anderen durch die Messung der Dauer der kortikalen Innervationsstille (CSP). Wir untersuchten ferner, ob diese Auswirkungen auf die interhemisphärische Inhibition vom kontraläsionellen M1 auf den ipsiläsionellen M1 hat, indem wir die Dauer der ipsilateralen Innervationsstille bestimmten (ISP) und eine Evaluation der motorischen beidseitigen Handfunktion durchführten (JTT).

2.1 Anatomie des Motorischen Systems

Im Gyrus praecentralis im Frontallappen (motorisches Primärgebiet, Area 4), (Siehe Abb. 2, Seite 10), werden motorische Impulse für Willkürbewegungen generiert. Man spricht von ihnen auch als dem 1. motorischen Neuron.

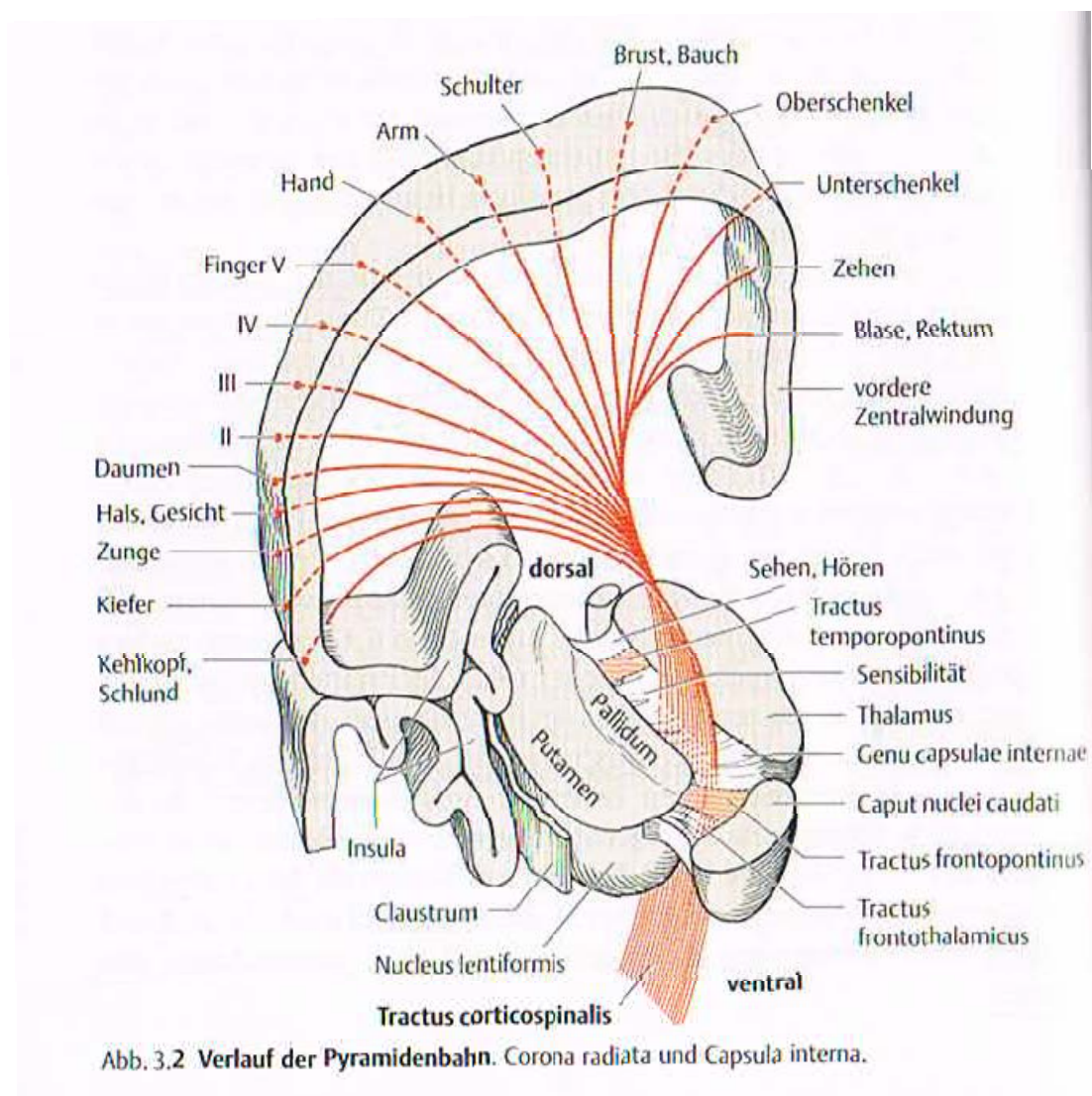
Abb. 2): Duus, (Bähr M, Frotscher M), Neurologisch-topische Diagnostik, Kapitel 3, 8.Auflage, Seite 58, Thieme 2003.



Die Informationen werden in langen Bahnen weitergeleitet und erreichen den Hirnstamm und die Vorderhörner des Rückenmarks, hier werden sie auf das 2. motorische Neuron umgeschaltet, zumeist unter Mitwirkung von Interneuronen.

Die Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis) geht von Area 4 (motorisches Primärgebiet/ Gyrus präzentralis) aus. (Siehe Abb. 3, Seite 11)

Abb. 3): Duus, (Bähr M, Frotscher M), *Neurologisch-topische Diagnostik*, Kapitel 3, Seite 58, 8. Auflage, Thieme 2003



Nervenfasern, die von dieser Area 4 (und den angrenzenden Kortexgebieten (Area 6) ausgehen, bilden die schnellste und direkteste Verbindung zwischen dem motorischem Primärgebiet und den motorischen Vorderhornzellen. Insbesondere die prämotorische Rinde (Area 6), neben subkortikal gelegenen Kerngebieten (Basalganglien), beteiligt sich ebenfalls an der Steuerung der Motorik. Sie bilden untereinander, sowie mit dem motorischen Primärgebiet und dem Kleinhirn, komplizierte Rückkopplungskreise aus. Der klassische auf dem Kopf stehende Homunkulus der Pyramidenbahn zieht sich als Band vom Sulcus lateralis bis hin zur Mantelkante und bis in die Tiefe des Interhemisphärenspaltes. (Siehe Abb. 3, Seite 11) Der Tractus corticospinalis (Pyramidenbahn) zieht durch die weiße Substanz (Corona radiata), den hinteren Schenkel der inneren Kapsel (Capsula interna), durch den Hirnschenkel (Pedunculus cerebri) und durch die Brücke (Pons). Dort kreuzt die Pyramidenbahn, am unteren Ende der Medulla, mit 80-85 % der Fasern auf die Gegenseite (Decussatio pyramidum).

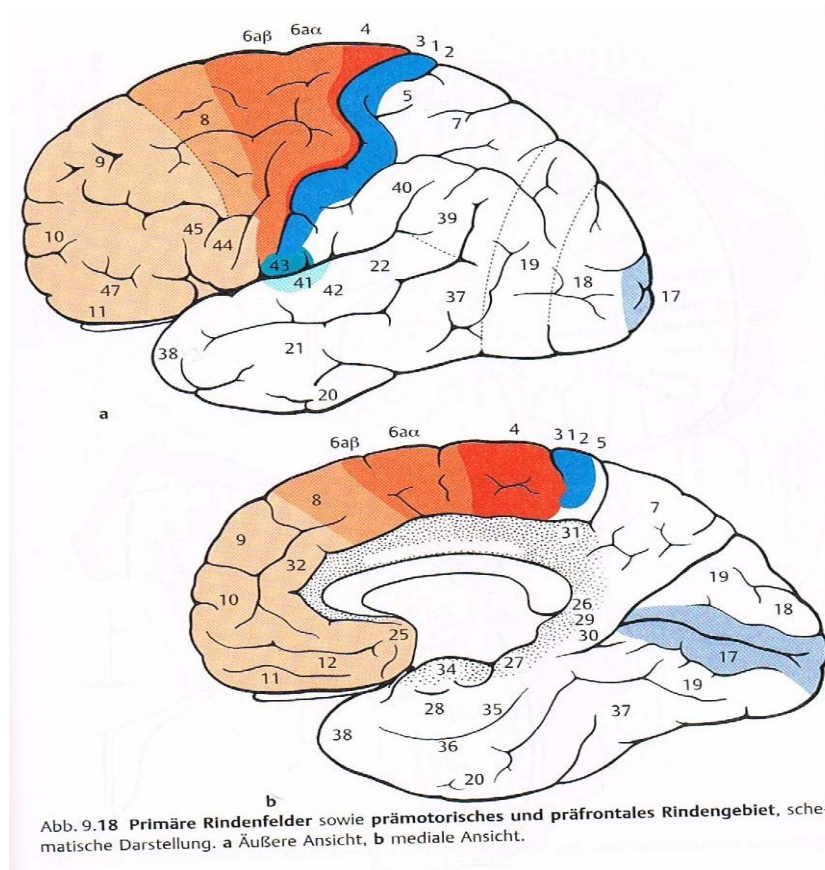
Die Repräsentation der Muskulatur auf dem primär motorischen Kortex ist jedoch nicht statisch und kann sich, in Abhängigkeit von einer verminderten oder verstärkten Inanspruchnahme, verändern. An Planung und Initiierung der Willkürmotorik beteiligen sind auch noch andere Hirnareale. Area 4, die primäre motorische Hirnrinde, erhält daher verschiedene afferente Zuflüsse v.a. vom Nucleus ventrooralis posterior des Thalamus und von den prämotorischen Area 6 und 8 sowie von somatosensiblen Regionen. Eine Läsion in Area 4 führt zu einer kontralateralen schlaffen Hemiparese. Wenn die angrenzende prämotorische Region und die Fasertrakte mitgeschädigt werden, kommt es infolge zusätzlicher Unterbrechung nichtpyramidalen Fasern zu einer spastischen Parese. *Duus` neurologisch-topische Diagnostik, Bähr M, Frotscher M, Kapitel 3 und 9, Seite 56-67, 372-379, 8. Auflage, Thieme 2003.*

2.1.1 Prämotorischer Kortex

Der prämotorische Kortex (Area 6) ist ein übergeordnetes Zentrum zur Planung und Selektion von Bewegungsprogrammen, die dann von dem primären motorischen Kortexareal ausgeführt werden. (Siehe Abb. 4, Seite 13)

Man nimmt an, dass in der prämotorischen Rinde im Zusammenwirken mit Kleinhirn und Basalganglien eine Speicherung früher erlernter motorischer Abläufe stattfindet. Diese motorischen Engramme können dann bei Bedarf abgerufen werden. *Duus` neurologisch-topische Diagnostik, Bähr M, Frotscher M, Kapitel 3 und 9, Seite 56-67, 372-379, 8. Auflage, Thieme 2003.*

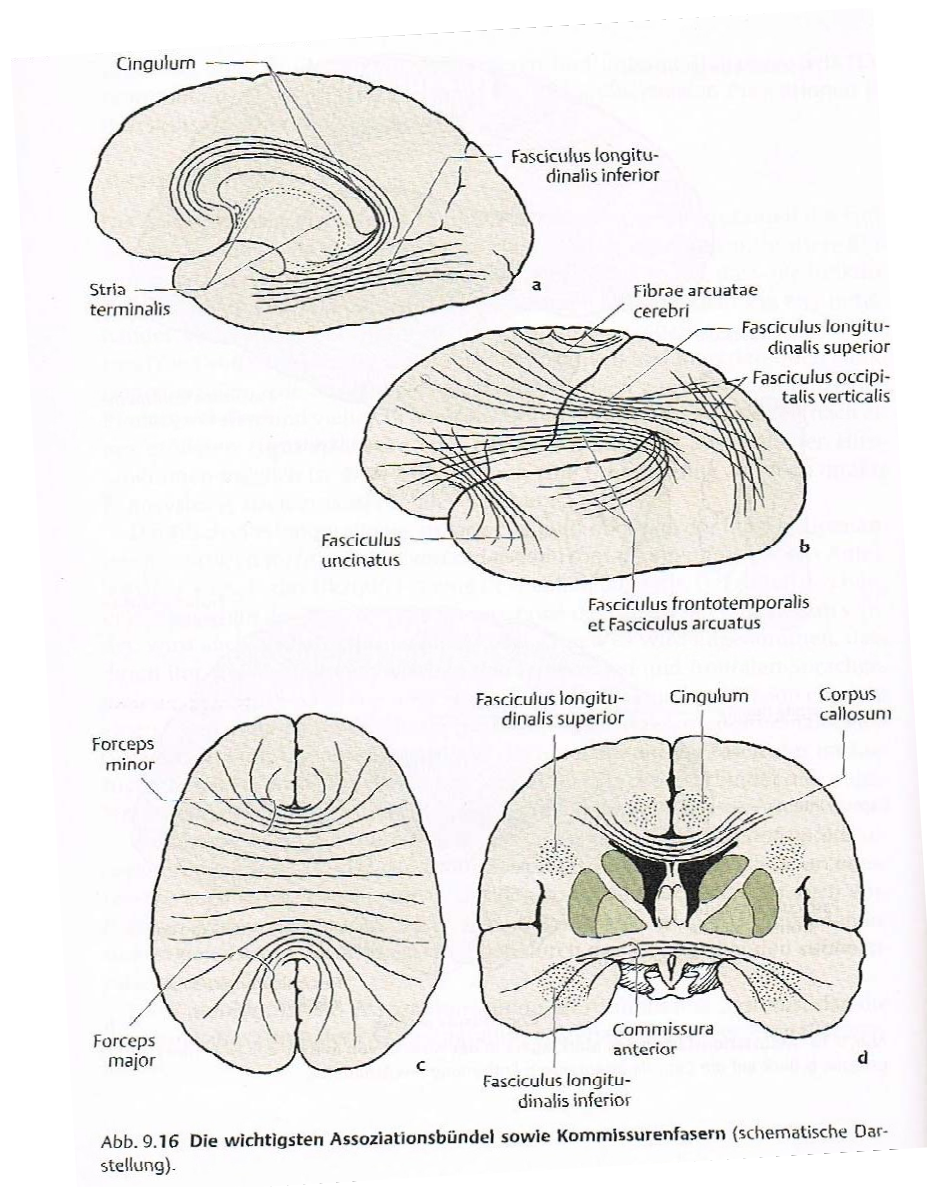
Abb. 4): Duus, (Bähr M, Frotscher M), Neurologisch-topische Diagnostik, Kapitel 9, Seite 373, 8. Auflage, Thieme 2003



2.1.2 Marklager

Area 4 gilt als Ursprungsort der Willkürmotorik, von der lange efferente Projektionsbahnen, wie die Pyramidenbahn, entspringen. Die Projektionsbahnen verbinden entfernte unterschiedliche ZNS Regionen miteinander. Sie beinhalten u.a. die kortikonukleären, kortikopontinen Fasern, und die Fasern, die zum Thalamus, zum Corpus striatum, zur Formatio reticularis und zur Substantia nigra ziehen. Die langen kortikospinalen Fasern entspringen zum großen Teil in den Area 4, 3, 1, 2 und zum Teil auch in der Area 6. Projektionsfasern sind Teil des von der Hirnrinde begrenzten Marklagers, bestehend aus markhaltigen Nervenfasern, welches neben den Projektionsfasern noch Assoziationsfasern und Kommissurenfasern enthält. Assoziationsfasern bilden den Großteil der weißen Substanz und verbinden benachbarte Windungen und entfernte Windungen derselben Hemisphäre miteinander. (Siehe Abb. 5, Seite 15). Diese ausgiebigen Faserverbindungen zwischen den einzelnen Rindengebieten mit ihren vielfältigen assoziativen und integrierenden Funktionen sind wohl auch der Grund dafür, dass gewisse Zeit nach einer Hirnschädigung eine partielle Restitution ausgefallener Hirnfunktionen möglich ist. Dies gelingt durch Umschaltung auf noch intakte Bahnsysteme nach entsprechender Einübung. *Duus` neurologisch-topische Diagnostik, Bähr M, Frotscher M, Kapitel 9, Seite 365—369, Thieme 2003.* Dabei gibt es intrakortikale und subkortikale Fasern. Die Kommissurenfasern verlaufen hingegen durch den Balken (Corpus callosum) und durch die vordere Kommissur (Commissura anterior). Sie verbinden beide Hemisphären miteinander. Nach Durchtritt durch den Balken ziehen die Fasern fächerförmig (radiatio corporis callosi) durch die Hemisphären und enden in jeder Gehirnhälfte in den jeweils homologen Rindengebieten. (Siehe Abb. 5, Seite 15) *Duus` neurologisch-topische Diagnostik, Bähr M, Frotscher M, Kapitel 9, Seite 369, Thieme 2003.*

Abb. 5): Duus, (Bähr M, Frotscher M), Neurologisch-topische Diagnostik, Kapitel 9, Seite 36, 8. Auflage, Thieme2003



2.2 Schlaganfall und adaptive Plastizität

Das motorische System des Menschen besteht aus vielen kortikalen und subkortikalen Arealen, die untereinander durch erregende und hemmende Mechanismen funktionell in Verbindung stehen. Netzwerkmodelle entwerfen eine zerebrale Organisation innerhalb drei verschiedener Ebenen: I die Ebene individueller Neuronen und Synapsen (microscale), II die Ebene neuronaler Gruppen und Populationen (mesoscale) und III die Ebene anatomisch unterschiedlicher Regionen und der entsprechenden interregionalen Bahnen (macroscale). *Grefkes C, Fink G, 2011*. Eine zerebrale Ischämie verursacht in der akuten Phase eine Kaskade von reaktiven Prozessen auf neuronaler/molekularer Ebene, die einen Verlust der strukturellen und funktionellen Integrität des neuronalen Netzwerkes zur Folge haben. *Schallert T, Leasure J L, Kolb B, 2000*. Nach der akuten Phase folgt die Erholungsphase, die durch neuronale Reorganisation gekennzeichnet ist und Wochen bis Monate dauern kann. *Witte O W, Stoll G, 1997*. Es entstehen strukturelle Veränderungen auf neuronaler Ebene, wie das Neuaussprossen von Axonen und Dendriten oder eine Modulation der synaptischen Plastizität, wodurch die kortikale Erregbarkeit geändert wird. Letzteres z.B. durch Verminderung der gabaergen Inhibition und Erhöhung der Erregbarkeit im Umfeld der fokalen Schädigung. *Witte O W, Stoll G, 1997*.

Auch auf funktioneller Ebene (neuraler Ebene) kommt es sowohl ipsilateral, als auch kontraläsionell zu plastischen Veränderungen innerhalb einer Vielzahl von motorischen Hirnrindenarealen während Bewegungen mit der betroffenen Hand. *Grefkes C et al., 2008. Hummel F, Cohen LG, 2006. Johansen-Berg H et al. 2002. Loubinoux I et al., 2003*.

2.2.1 *Adaptative Plastizität:*

Vor über 50 Jahren stellte Hebb (*Hebb D O, 1949*) die These auf, dass es während des Lernprozesses zu einer Zunahme der synaptischen Effizienz käme und formulierte die Idee, dass die neuronale Plastizität mit einer Funktionsänderung auf der Ebene der Synapse assoziiert ist. *Ward N S, Cohen L G, 2004.*

Über eine Billion spezifischer synaptischer Nervenverbindungen des Gehirns sind nur in groben Strukturen genetisch determiniert. Dies ermöglicht eine Funktionskompensation und Reorganisation durch adaptative Plastizität. Zunächst konnte wiederholt gezeigt werden, dass Erlernen von Geschicklichkeit bei erwachsenen Tieren mit einer Zunahme an Dendriten, dendritischen Ausläufern, und einer Synaptogenese assoziiert ist. *Ivanco T L, Greenough W T, 2000. Hosp J A, Luft AR, 2011.* Es gilt als erwiesen, dass ähnliche Mechanismen beim menschlichen motorischen Lernen eine Rolle spielen. *Bütefisch C M et al., 2000. Ziemann U et al., 2004.* So wird die Funktion durch plastische Adaptation während Interaktionen mit der Umwelt spezifiziert. Der Zusammenhang zwischen Veränderungen der Hirnstruktur und Änderungen des Verhaltens gilt als bewiesen. *Ward N S, Cohen L G, 2004.* Nach einer fokalen Verletzung des Gehirns korreliert das Ausmaß der Schädigung des kortikospinalen Trakts mit der motorischen Erholung. *Ward N S, Cohen L G, 2004. He S Q, Dum R P, Strick P L, 1993* nahmen bei einem Versuch an Makaken an, dass eine Unterbrechung der Projektionen vom primär motorischen Kortex (M1) zu den spinalen Motorneuronen zu einem erhöhten Recruitment sekundärer motorischer Areale, wie dem dorsalen prämotorischen Kortex, führt. *Ward N S, Cohen L G, 2004.* Eine Studie mit funktioneller MRT Bildgebung von *Ward N S et al., 2003*, bei chronischen Schlaganfallpatienten konnte eine negative lineare Korrelation zwischen Outcome und aufgabenbezogenen Aktivierungen in einer Reihe von sekundären motorischen Arealen, wie dem prämotorischen dorsalen Kortex (PMd), dem supplementären motorischen Areal (SMA) und der cingulären motorischen Area, zeigen. Patienten mit geringem residuellen neurologischem Defizit hatten relativ normale Aktivierungskarten, während Patienten mit deutlichen motorischen Defiziten größere

sekundär motorische Areale rekrutierten. *Ward N S et al., 2003. Ward N S, Cohen L G, 2004.* Es liegt nahe, dass einige sekundäre motorische Areale in Rahmen der funktionellen Erholung neue Funktionen übernehmen. *Lotze M et al., 2006.* Besonders der ipsiläsionelle PMd scheint sich dann wie eine „exekutive“ motorische Region, ähnlich M1, zu verhalten. Dabei kommt es zu einer aufgabenverbundenen linearen Aktivierung mit zunehmendem Kraftzuwachs beim Greifen bei Schlaganfallpatienten (mit mittelgradigen motorischen Defiziten), nicht jedoch bei Gesunden. *Ward N S et al., 2003.* Es scheint auch deutlich zu sein, dass ein intakter ipsiläsioneller M1 erheblich zur funktionellen Erholung beiträgt. *Werhahn K Jet al., 2003.* Das Ausmaß der Erholung nach Schlaganfall mag bei einigen Patienten durch den Grad der direkten Schädigung von kortikospinalen Bahnen beschränkt sein, aber die Rekrutierung und die Adaptation von intakten sekundären motorischen Arealen in beiden Hemisphären vermag Patienten zu helfen eine bessere Funktionserholung zu erreichen. *Johansen-Berg H et al., 2002.* Im chronischen Verlauf nach Schlaganfall nutzt das Gehirn intakte Strukturen und Netzwerke, um ein motorisches Signal zu spinalen Motorneuronen erzeugen können. *Ward N S, Cohen L G, 2004. Hosp J A, Luft A R, 2011.* Diese Beobachtungen erinnern an Veränderungen, welche im gesunden Hirn beim Lernen von Geschicklichkeitsaufgaben auftreten. Es ist daher wahrscheinlich, dass intakte neuronale Systeme, wie solche, die zum Erlernen von feinmotorischen Leistungen der Hand benutzt werden, eingesetzt werden, um die funktionelle motorische Erholung zu maximieren. *Ward N S, Cohen L G, 2004.* Dabei scheint eine durch die Läsion induzierte Hyperexzitabilität der kortikalen Plastizität förderlich zu sein. *Ward N S, Cohen L G, 2004.*

2.3 Das Konzept der interhemisphärischen Kompetition

Die komplexen Veränderungen der neuronalen Funktion und Konnektivität innerhalb der kortikalen und subkortikalen motorischen Areale beider Hemisphären, die durch einen Schlaganfall induziert werden, sind bislang nur unzureichend verstanden.

Grefkes C et al., 2008. Grefkes C et al., 2008. Beide zerebralen Hemisphären sind beim Gesunden funktionell miteinander verbunden und ausbalanciert. Die Balance wird durch eine gegenseitige interhemisphärische Hemmung (transcallosal inhibition, TCI) kontrolliert und erhalten. Eine unilaterale Läsion im Bereich einer Hemisphäre durch einen Schlaganfall führt zu einer Störung dieser Balance und einer Entfesselung der intakten Hemisphäre. (Siehe Abb. 6, Seite 21). *Ziemann U, 2005.*

In Abhängigkeit von Stimulationsfrequenz und Stimulationsintensität kann durch rTMS eine Zunahme oder auch Abnahme der Erregbarkeit der Hirnrinde induziert werden. *Schlaug G, Renga V, Nair D, 2008. Wassermann E M, 1998.* RTMS scheint die Effizienz der synaptischen Übertragung zu beeinflussen. Es kommt zu einer minutenlangen Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit, teilweise durch anhaltende Bahnung (long term potentiation) oder Hemmung (long term depression). *Nowak D A, Grefkes C, Ameli M, Fink G R, 2009. Dimyan M A, Cohen L G, 2001. Ziemann U et al., 2004 .* Dieser anhaltende Effekt wird in der Rehabilitation genutzt. *Ameli M et al., 2009. Grefkes C et al. 2008. 54 (tDCS), Hummel F, Cohen LG, 2005. Nowak D A, Grefkes C, Ameli M, Fink G R, 2009. Nowak D A et al., 2008.* Dabei wirkt rTMS nicht nur fokal im Bereich des stimulierten Areals, sondern auch auf mit dem stimulierten Areal funktionell verbundene Hirnareale. *Ameli M et al., 2009. 43, Grefkes C et al., 2008.*

Durch die funktionelle bildgebende Diagnostik, wie die funktionelle Magnetresonanztomografie konnten einige Zusammenhänge der plastischen Änderungen in Vivo beim Menschen innerhalb des motorischen Netzwerkes nach einer umschriebenen Hirnschädigung aufgedeckt werden. *Grefkes C et al., 2008. Grefkes C et al. 2008. Grefkes C et al., 2010.*

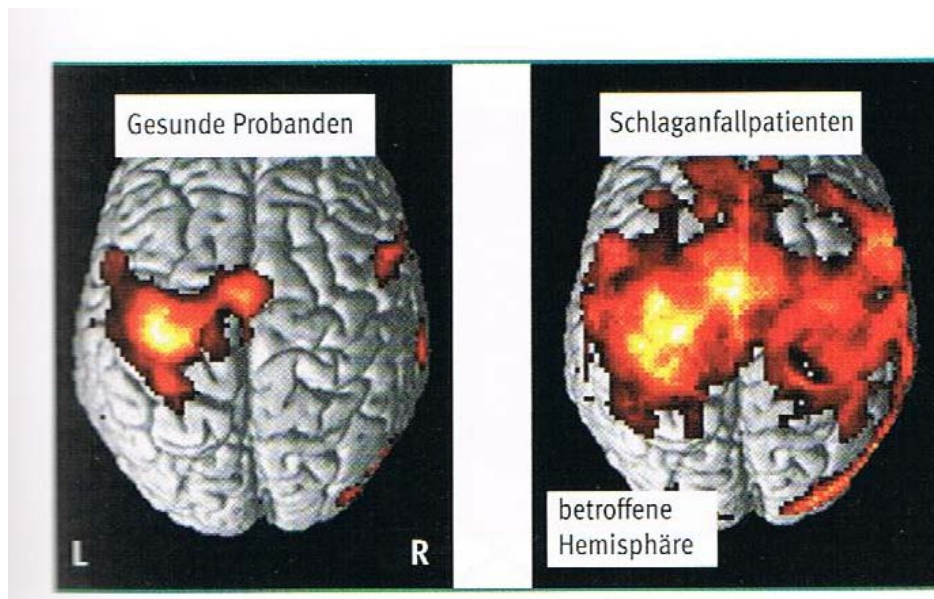
Funktionelle Plastizität im motorischen System beschreibt eine Modulation der neuronalen Aktivität in einem oder mehreren subkortikalen und kortikalen Arealen, um die intrinsischen Ressourcen im Sinne einer möglichst guten Funktionserholung zu nutzen. *Nowak D A, Grefkes C, Fink G R, 2008. Grefkes C, Fink G, 2011.* Beim Affen verursachte eine umschriebene Läsion im Bereich eines kleinen Teils der Handrepräsentation einen weiteren Verlust des Handterritoriums in benachbarten unbeschädigten Kortexarealen. Durch Training der Handgeschicklichkeit konnte dieser Verlust vermieden werden, und in einigen Fällen dehnten sich die Handrepräsentationen in Regionen aus, die zuvor von Repräsentationen des Ellbogens und der Schulter besetzt waren. *Nudo R J, Wise B M, SiFuentes F, Milliken G W, 1996.*

Die funktionelle Bildgebung (Positronenemissionstomographie und funktionelle Magnetresonanztomographie, fMRT) beim Menschen mit chronischem Schlaganfall konnte nachweisen, dass während Hand- und Greifbewegungen der betroffenen Hand in einer Reihe von Arealen sowohl der ipsiläsionellen als auch der kontraläsionellen Hemisphäre eine pathologische neurale Aktivität nachzuweisen ist.

Insbesondere zeigte sich eine verstärkte neurale Aktivität im kontraläsionellen (gesunden) primär motorischen und prämotorischen Kortex und im ipsiläsionellen Cerebellum, in den bilateralen supplementär motorischen Arealen und im parietalen Kortex der kontraläsionellen Hemisphäre. *Chollet F et al., 1991. Gerloff C et al., 2006. Lotze M et al., 2006. Ward N S, Brown M M, Thompson A J, Frackowiak R S, 2003.* Die willkürlichen Bewegungen der betroffenen Hand sind, insbesondere bei einer subkortikalen Läsion, bereits frühzeitig mit einer bilateralen Aktivierung innerhalb der motorischen Areale beider Hemisphären assoziiert. (Siehe Abb. 6, Seite 21)

Abb. 6): Nowak D A, Gdynia H J, Theilig S, Bösl K, Podubecka J, Die repetitive transkranielle Magnetsimulation in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall, *J Neuro Rehabil* 2011; 17 (2):59-70.

Darstellung der neuralen Aktivierung innerhalb des motorischen Hirnrindennetzwerkes mittels fMRT während unilateraler Handbewegungen bei gesunden Probanden und bei Patienten nach einer erstmaligen subkortikalen Ischämie. Während bei gesunden Probanden während Greifbewegungen mit der rechten Hand eine neurale Aktivierung überwiegend innerhalb motorischer Areale der linken Hemisphäre nachweisbar ist, zeigt sich bei Schlaganfallpatienten während Bewegungen der betroffenen Hand eine neurale Aktivierung innerhalb motorischer Areale beider Hemisphären.



Bei Gesunden dagegen ist die (handbewegungsinduzierte) neurale Aktivität auf die kontralaterale Hemisphäre lateralisiert. Bütefisch C M et al., 2000. Nowak D A et al., 2008.

Bislang ist die Bedeutung der bilateralen neuralen Aktivierung nach Schlaganfall unklar. Möglich ist, dass bei vielen Patienten die alleinige perilesionelle neurale Reorganisation nicht ausreicht und daher eine bewegungsvermittelte Zunahme der kontraläsionellen neuralen Aktivität erhalten bleibt. Der enthemmte kontraläsionelle M1 erlaubt möglicherweise eine effektivere neurale Adaptation. Gerloff C et al., 2006.

Die verstärkte Aktivierung im gesunden primär motorischen Kortex setzt dabei sehr früh, innerhalb von 72 Stunden nach Akutereignis, ein, wobei die Aktivität gut mit dem Erholungsgrad der Handfunktion innerhalb von 14 Tagen korreliert. *Rehme A K et al., 2012. Ward N S et al., 2003.*

Bei Patienten im chronischem Stadium (12 Monate nach Ischämie) zeigte eine fMRT Untersuchung, dass die Erholung der Handfunktion mit der Zunahme der Lateralisierung neuraler Aktivität auf die ipsiläsionelle Hemisphäre korrelierte, während bei Patienten, bei denen sich die Handfunktion nur wenig erholte, signifikant mehr primäre und sekundäre motorische Areale in beiden Hemisphären rekrutiert werden. *Ward N S et al., 2003.*

Eine weitere Longitudinalstudie zeigte, dass bei Patienten in der Akutphase (10-14 Tage) und in der frühen chronischen Phase (3-6 Monate) nach Schlaganfall, während Greifbewegungen mit der betroffenen Hand die neurale Aktivierung im bilateralen Hirnrindennetzwerk (primär mot. Kortex, prämot. Kortex, präfrontaler Kortex, suppl. motorisches Areal, Cerebellum, Thalamus und Basalganglien) im zeitlichen Verlauf umso stärker abnahm, je besser die Funktionserholung der betroffenen Hand war. *Ward N S et al., 2003.*

Ob es sich bei der verstärkten neuralen Aktivität in motorischen Arealen der gesunden Hemisphäre nach Schlaganfall um prinzipiell positive oder negative Plastizität (Maladaptation) handelt, ist noch nicht geklärt. *Ward N S et al., 2003. Ward N S et al., 2003.*

Trainingsinduzierte Verbesserungen der motorischen Handfunktion in der chronischen Phase korrelieren mit einer Zunahme der neuralen Aktivität im ipsiläsionellen dorsalen prämotorischen Kortex. *Johansen-Berg H et al., 2000.*

Innerhalb der ersten 14 Tage nach Akutereignis korreliert die Erholung bei leicht bis mittelgradigen Handfunktionsstörungen gut mit einer verstärkten neuralen Aktivität im kontraläsionellen primär motorischen Kortex. Dieser Effekt ist bei schweren motorischen Funktionsstörungen besonders ausgeprägt. *Rehme A K et al., 2012.*

Bei Patienten mit leicht bis mittelschweren Handfunktionsstörungen in der subakuten Phase (< 4 Monate), subakuten bis chronischen (<12 Monate) und chronischen Phase (7-54 Monate) konnte in mehreren Studien bewiesen werden, dass inhibierende rTMS über dem kontraläsionellen primär motorischen Kortex die Funktion der betroffenen Hand signifikant bessern kann. Besonders profitieren Patienten, bei denen eine verstärkte Aktivität dieses Areals bei Bewegungen der betroffenen Hand nachgewiesen worden war. *Nowak D A et al., 2008. Mansur C G et al., 2005. Takeuchi N et al., 2005.*

Zudem ist interessant das Gesunde beim Lernen von neuen motorischen Aufgaben assoziiert mit der Leistungsverbesserung eine deutliche Zunahme der neuronalen Aktivierung innerhalb der kortikalen motorischen Areale aufweisen. *Hikosaka O et al., 2002. Olsson C J, Jonsson B, Nyberg L, 2008.*

Motorisches Lernen und die Erholung motorischer Funktionen nach einer Hirnschädigung beruhen also auf sehr ähnlichen neuronalen Mechanismen.

Einiges spricht dafür, dass der kontraläsionelle (gesunde) primär motorische Kortex durch Enthemmungsphänomene regelhaft eine erhöhte neurale Aktivität aufweist und über transkallosäre Verbindungen die motorischen Areale der betroffenen Hemisphäre übermäßig inhibiert, was die Funktionserholung stört. *Ward N S, Cohen L G, 2004. Murase N et al., 2004.* Dies entspricht einer maladaptativen Plastizität und wird als interhemisphärische Konkurrenz nach Schlaganfall bezeichnet. (Siehe Abb.7, Seite 24) *Hummel F, Cohen L G, 2006. Nowak D A, Bösl K, Podubecka J, Carey J R, 2010.*

Abb. 7): Nowak D A, Gdynia H J, Theilig S, Bösl K, Podubecka J. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall. *Neurol Rehabil* 2011;17 (2): 59-70

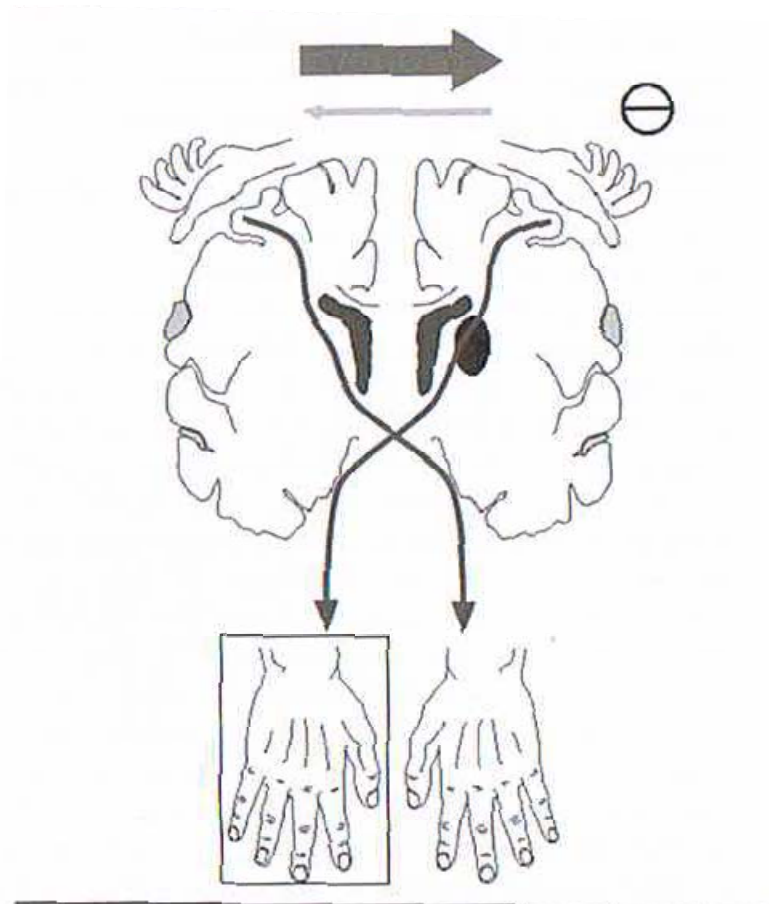


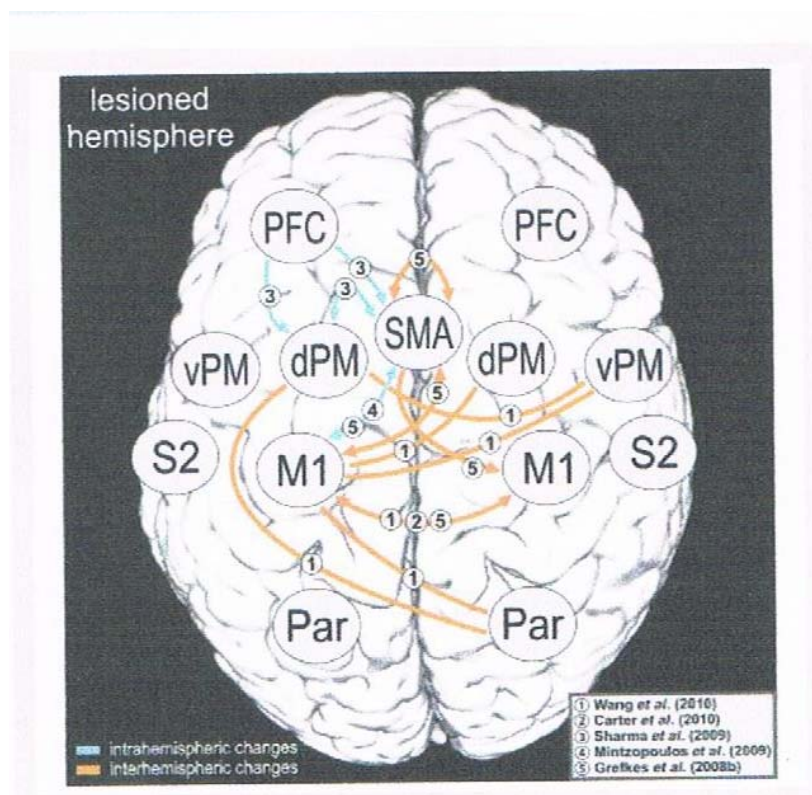
Abb. 2: Konzept der interhemisphärischen Konkurrenz nach Schlaganfall. Nach einer subkortikalen Läsion der linken Hemisphäre mit motorischer Funktionsstörung der rechten Hand ist eine Enthemmung der nicht betroffenen (kontraläsionellen) rechten Hemisphäre nachweisbar. Die Enthemmung der nicht betroffenen Hemisphäre kann zu einer verstärkten transkallosal vermittelten Hemmung der betroffenen (ipsiläsionellen) linken Hemisphäre führen. Dies kann die Funktion und/oder die Funktionserholung der betroffenen Hand beeinträchtigen.

FMRT Untersuchungen der effektiven Konnektivität zeigten, dass während Greifbewegungen bei Gesunden der prämotorische Kortex und der primär motorische Kortex innerhalb einer Hemisphäre eine starke positive Kopplung aufweisen, während die Kopplung zwischen den primär motorischen Kortizes beider Hemisphären überwiegend negativ ist. *Grefkes C et al., 2008*. Das bedeutet, dass bei Gesunden während einseitiger Handbewegungen eine verstärkte (wahrscheinlich transkallosal

vermittelte) Hemmung von motorischen Arealen der kontralateralen Hemisphäre auf den primär motorischen Kortex der ipsilateralen Hemisphäre ausgeht. Auch bei Gesunden bewirkt eine inhibierende 1 Hz Stimulation über 10 Min. über M1 mit rTMS eine Verbesserung motorischer Leistungen, wie sich in einem Experiment von *Kobayashi M, 2004*, bei dem es zur einer signifikanten Reduktion der Ausführungszeiten einer sequentiellen Aufgabe für Fingerbewegungen und zu einer erhöhten Erregbarkeit des unstimulierten M1 kam, zeigte. *Kobayashi M et al., 2004*.

Im Gegensatz dazu zeigen Patienten in den ersten Wochen und Monaten nach Schlaganfall ein anderes Muster. Es zeigte sich bei Patienten während Greifbewegungen der betroffenen Hand eine zusätzliche Hemmung der neuronalen Aktivität des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex, die vom kontraläsionellen (gesunden) primär motorischen Kortex ausging. *Grefkes C et al., 2008*. Diese korrelierte mit der Stärke der Funktionsstörung der betroffenen Hand. Zudem war die effektive Konnektivität zwischen dem kontraläsionellen supplementär motorischen Areal und dem ipsiläsionellen primär motorischen Kortex besonders bei den Patienten beeinträchtigt, die schwere Funktionsstörungen aufwiesen. (Siehe Abb. 8, Seite 28) Unabhängig von Handbewegungen, war die Verbindung zwischen ipsiläsionellem SMA und M1 innerhalb einer Hemisphäre und die interhemisphärische Verbindung beider SMAs deutlich reduziert. *Grefkes C et al. 2008*. Diese pathologische negative Kopplungen hatten besonders Patienten mit Läsionen im Putamen, Globus pallidus und der internen Kapsel. *Grefkes C et al., 2008. Grefkes C, Fink G, 2011*. Diese Regionen sind funktionell eng mit dem supplementär motorischen Areal und dem ipsiläsionellen motorischen Kortex verbunden. *Nowak D A et al., 2011. Grefkes C, Fink G, 2011*.

Synopsis über die veränderte Konnektivität zwischen kortikalen Arealen nach Schlaganfall. Die Abbildung faßt die Regionen zusammen, die in einer Konnektivitätsanalyse untersucht wurden.: primärer motorischer Kortex (M1), dorsaler und ventraler prämotorischer Kortex (dPM, vPM), supplementorische motorische Area (SMA), parietaler Kortex (PAR, mit postzentralem Gyrus), sekundärer somatosensorischer Cortex (S2) und präfrontaler Kortex (PFC). Zwischen diesen Regionen wurden zahlreiche intrahemisphärische (blau) und interhemisphärische (orange) Verbindungen identifiziert, die bei Schlaganfallpatienten verändert waren und/ oder mit motorischen Defiziten korrelierten. Die Zahlen auf den Verbindungen gibt die Anzahl diesbezüglicher Publikationen an, Pfeile wurden angebracht wann immer eine Information über die Richtung erhältlich war. Die stärkste Übereinstimmung unter den Studien bestand in der interhemisphärischen Interaktion zwischen den beiden M1.



26

dabei vor allem der die Stimulationszeit überdauernde anhaltende Effekt. *Ridding M C, Rothwell J C, 2007. Nowak D A et al., 2011.*

2.3 Historischer Überblick

Anfang des 19. Jahrhunderts gab es erste Versuche, das Gehirn elektrisch zu reizen. Diese Versuche brachten jedoch, wegen methodischer Unzulänglichkeiten, wenige auswertbare Ergebnisse. 1809 beschrieb der Turiner Luigi, Rolando Versuche mit galvanischem Strom am präzentralen Gyrus verschiedener Haustiere. *Capparoni P, Rolando L, 1928.* Die dabei verursachten Läsionen machten die Ergebnisse jedoch nicht auswertbar, so dass die verursachten Bewegungseffekte nicht als elektrisch induziert interpretiert werden konnten. Daher hielt sich bis lange ins vorletzte Jahrhundert die Ansicht, das Gehirn sei nicht elektrisch erregbar. 1870 wurde dieses Dogma durch Gustav Fritsch und Eduard Hitzig widerlegt. *Fritsch G, Hitzig E, 1870.* Sie führten ausgedehnte Versuche an der freigelegten Hirnrinde von Hunden durch. Sie stellten dabei bereits fest, dass die nichtmotorische Region „eher hinten“ läge und die motorische Region „eher vorne“ läge und sich durch schwache fokale elektrische Einzelreize Muskelkontraktionen der gegenüberliegenden Körperseite auslösen ließen. *Christian W. Hess, Kapitel 1, Seite 4, das TMS-buch, Siebner H, Ziemann U, Springer 2007.* Am Menschen führte als erster der amerikanische Neurochirurg R. Bartholow 1874 in Ohio eine elektrische Reizung am Kortex durch. Er führte bei einer Patientin mit großer infizierter Knochenlücke nach faradischer Oberflächenreizung auch noch eine Nadelelektrode in das Gehirn ein und erhöhte den Reizstrom solange bis ein generalisierter epileptischer Anfall ausgelöst wurde, sowie eine Reihe von Halbseitenkrämpfen. *Christian W. Hess, Kapitel 1, Seite 5, das TMS-buch, Siebner H, Ziemann U, Springer 2007.* W. Penfield führte 1937 in Montreal am wachen Patienten systematische Reizuntersuchungen durch, die zum heute allgemein bekannten motorischen und sensiblen „Homunculus“ als Modell der Representation der Körperregionen geführt haben. *Christian W. Hess, Kapitel 1, Seite 5, das TMS-buch, Siebner H, Ziemann U, Springer 2007. Penfield W, Boldrey E, 1937.*

1954 applizierten dann T. Gualtierotti und A.S. Paterson in London erstmals am Affen und dann am Menschen durch den geschlossenen Schädel mit bipolaren Elektroden bis zu 40 s dauernde Reizsalven über den motorischen Kortex und berichteten über distal an den Extremitäten auftretende reizabhängige Muskelkontraktionen. *Gualterotti T, Paterson A S, 1945*. Diese Methode war jedoch zu schmerzhaft und wegen dem nicht bestimmbareren Erregungszeitpunkt und damit nicht messbaren motorischen Latenzzeiten für die Bestimmung der kortiko-muskulären Leitungszeit nicht brauchbar. *Christian W. Hess, Kapitel 1, das TMS-buch, Siebner H, Ziemann U, Springer 2007, Seite 4-7*.

1980 führten Merton und Morton eine Kortexreizung mittels elektrischer sehr schmerzhafter Stimulation am Menschen durch die geschlossene Schädeldecke durch. *Merton PA, Morton H B, 1980*. Im Frühjahr 1985 probierte wiederum Pat Merton, den vom Institut von Anthony Barker in Sheffield entwickelten Magnetstimulator am eigenen Kopf aus. *Merton PA, Morton H B, 1986*. Als zweiter Proband stellte sich der Neurochirurg Lindsay Symon zur Verfügung. Sie stellten dabei fest, dass sich auf diese Weise völlig schmerzlos Muskelzuckungen mit Bewegungseffekt an Armen und Händen hervorrufen ließen und entdeckten damit die transkranielle Magnetstimulation. *Merton PA, Morton H B, 1986. Christian W. Hess, Kapitel 1, das TMS-buch, Siebner H, Ziemann U, Springer 2007, Seite 4-8*.

2.3.1 Therapieversuche mit rTMS

Die meisten rTMS Therapiestudien unternahm man bei depressiven Patienten. Reginald G. Blickford hatte 1986 bei Eigenversuchen im Labor am motorischen Kortex eine stimmungsaufhellende Wirkung verspürt. 1993 wurden in Bonn ermutigende Versuche mit täglicher niederfrequenter 0,3 Hz-rTMS über dem Vertex über mehrere Tage bei depressiven Patienten unternommen. *Christian W. Hess, Kapitel 1, das TMS-buch, Siebner H, Ziemann U, Springer 2007, Seite 13.* 1995 wurde in den USA über eine erfolgreiche hochfrequente rTMS Behandlung über mehrere Wochen bei 6 therapierefraktären depressiven Pat. berichtet. *George M S et al., 1995.* Inzwischen liegen umfangreiche Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien, Probandenuntersuchungen und klinische Studien zu neurobiologischen und klinischen Effekten einer rTMS am präfrontalen Kortex vor. Es zeigte sich, dass mit einer präfrontalen rTMS modulierende Effekte auf das serotonerge System und die Dopaminfreisetzung im mesostriatalen und mesolimbischen System erreicht werden können. Es konnte mehrheitlich ein moderater Effekt bei guter Verträglichkeit mittels hochfrequenter rTMS Reizung des linken und mittels niedrigfrequenter rTMS Reizung des rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex bei therapieresistenten depressiven Patienten gefunden werden. *Christian W. Hess, Kapitel 1, das TMS-buch, Siebner H, Ziemann U, Springer 2007, Seite 13-14.*

2.4 Technische Grundlagen

Bei der elektrischen Stimulation eines Nerven, wird über Elektroden ein kurzer Stromimpuls induziert und eine Depolarisation des Nerven ausgelöst.

Bei der magnetischen Stimulation benutzt man einen Umweg. Ein zeitveränderliches magnetisches Feld bewirkt (Faradaysches Gesetz) eine induzierte Spannung. Dabei kann dieses magnetische Feld biologisches Gewebe fast ungeschwächt durchdringen. Eine Berührung mit dem Gewebe ist daher nicht mehr nötig. Dieses Verfahren ist außerdem schmerzfrei, da es keine Elektroden auf der Haut mehr benötigt, welche

durch hohe Stromdichten die Schmerzrezeptoren reizen. Dies ist umso mehr am Schädel von Vorteil, da dort eine direkte elektrische Stimulation zur Überbrückung der Schädeldecke hohe Ströme benötigt, die umso schmerzhafter wären. *Thomas Weyh, Hartwig Roman Siebner, das TMS –Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 2, Seite 18, Springer 2007.*

Faraday bewies 1831 durch Experimente, dass ein zeitlich oder räumlich veränderliches Magnetfeld in einer Leiterschleife oder Spule einen Stromfluß hervorruft. Ein zeitlich veränderliches magnetisches Feld ruft also ein ebenfalls zeitlich veränderliches elektrisches Feld hervor.

Faradaysches Induktionsgesetz:

In einer Spule wird eine elektrische Spannung, bzw. ein Stromfluß induziert, wenn der sie durchsetzende magnetische Fluß Φ sich zeitlich ändert. Dieselbe Erscheinung ist zu beobachten, wenn ein Leiter quer zu den Feldlinien durch ein Magnetfeld bewegt wird. Der Vorgang wird als magnetische Induktion bezeichnet; er stellt im Prinzip die Umkehrung des Phänomens dar, bei dem stromdurchflossene Leiter ein magnetisches Feld erzeugen. In einer Spule der Windungszahl n wird bei zeitlicher Änderung des magnetischen Flusses eine Spannung U_{ind} induziert:

$$U_{\text{ind}} = \int E_{\text{ind}} dl = -n \frac{d\Phi}{dt}$$

Thomas Weyh, Hartwig Roman Siebner, das TMS-Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 2, Seite 25, Springer 2007

Faraday M, 1844.

Im Gegensatz zur elektrischen Reizung, kann die Pulsform nur wenig variiert werden (keine Rechteckimpulse möglich) und es besteht eine energetisch schlechte Ankopplung des magnetischen Feldes an das Körpergewebe. Letztere kann durch kürzere Pulse verbessert werden. Dieses erfordert jedoch einen hohen technischen

Aufwand. Die typischen kommerziellen Geräte verwenden meist Pulsdauern im Bereich von 200-400 μ s (besser wären unter 100 μ s). Repetitive transkranielle Magnetstimulatoren (rTMS) arbeiten mit einer maximalen Pulsfrequenz von 100 Hz und verwenden die biphasische Pulsform. Außerdem nimmt das magnetische Feld mit der Entfernung von der Spule ab, daher ist die Tiefenreichweite der Spulen ins Gewebe begrenzt.

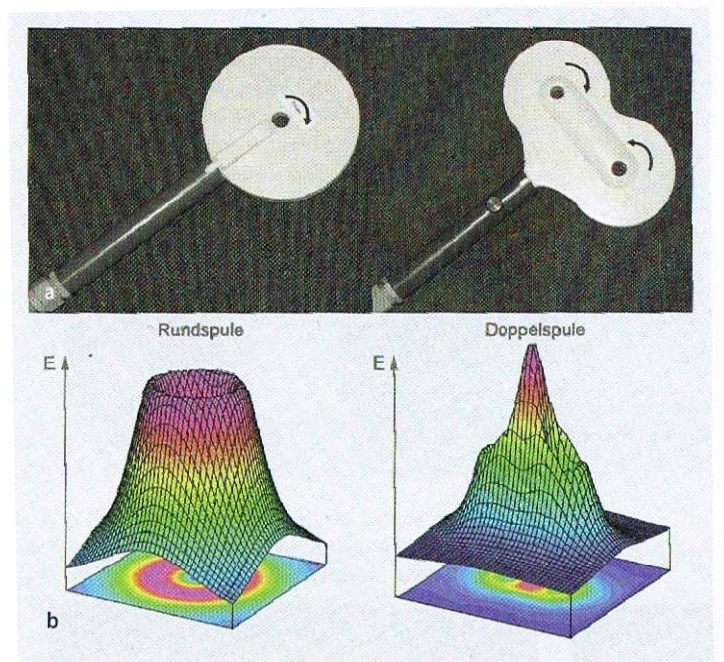
An kommerziellen Geräten wird die Reizstärke auf einer Skala von 0-100% eingestellt. Dabei handelt es sich um die Entladespannung des Pulscondensators und damit um die erzeugte Feldstärke. Die Geräte sind aber nicht untereinander vergleichbar, da es sich um die spezifische Reizstärkeneinstellung des jeweiligen Gerätes handelt. Daher muß von Patient zu Patient die jeweilige Reizschwelle individuell bestimmt werden. Dies geschieht in Form der motorischen Reizschwelle in Ruhe (resting motor threshold, RMT) oder der aktiven motorischen Reizschwelle (active motor threshold, AMT). *Thomas Weyh, Hartwig Roman Siebner, das TMS – Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 2, Seite 18-21, Springer 2007.*

2.4.1 Die achtförmige Spule

Dabei handelt es sich um zwei nebeneinander angeordnete Rundspulen, die miteinander verbunden sind. Der Strom durchläuft zunächst die eine Spule in einer Richtung und dann in gegenläufiger Richtung die zweite Spule. Dadurch addieren sich die elektrischen Felder am Berührungspunkt und es entsteht ein relativ klar definiertes und relativ kleines Maximum des elektrischen Feldes unterhalb der Mitte der achtförmigen Spule. Das Reizareal ist daher sehr klein und es eignet sich um fokal zu reizen, wie z.B. beim kortikalen Mapping. *Thomas Weyh, Hartwig Roman Siebner, das TMS – Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 2, Seite 23, Springer 2007. (Siehe Abb. 9, Seite 32)*

Abb. 9): Thomas Weyh, Hartwig Roman Siebner, das TMS- Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 2, Seite 24, Springer 2007

Rund-und Achterspule (Doppelspule) sind die am häufigsten verwendeten Stimulationsspulen. b) Unter den Spulen ist die jeweilige Verteilung des induzierten elektrischen Feldes dargestellt; das Feld (E) wurde für beide Spulen in einer Ebene unterhalb der Spule berechnet; die Höhe der 3-D-Kurven entspricht dem Betrag des Feldes.



2.4.2 Tiefenreichweite

Das induzierte elektrische Feld nimmt mit zunehmender Entfernung von der Reizquelle ab und dringt von der Oberfläche in das Gewebe. Die Tiefenreichweite ist von verschiedenen Faktoren abhängig, wie z.B. Spulenform und -größe, eingestellte Reizstärke, Ansprechschwelle des Gewebes. Sie lässt sich mit der Größe der Spule und der Reizintensität steigern. Kommerzielle Geräte haben eine Tiefenreichweite von 1-6 cm. Thomas Weyh, Hartwig Roman Siebner, das TMS –Buch Siebner H, Ziemann U, Kapitel 2, Seite 24, Springer 2007.

2.4.3 Spulenerwärmung

Aufgrund der hohen Ströme und des Leitungswiderstands der Spule geht ein Teil der Energie in Wärme über. Die Spulen können sich daher bisweilen schon nach 100 Impulsen so aufheizen, dass die zulässigen 41 Grad überschritten werden und eine Pause eingelegt werden muß. Die Spulenverluste steigen quadratisch zur Reizintensität. Bei Verdopplung des Stimulator-Outputs wird die maximale Pulszahl bis zur Übertemperaturabschaltung auf ein Viertel reduziert. Es ist daher wichtig, dass die Spule exakt über dem zu reizenden Gewebe positioniert wird, um mit möglichst geringem Stimulator-Output ein gutes Ergebnis zu erzielen. *Thomas Weyh, Hartwig Roman Siebner, Siebner H, das TMS –Buch, Ziemann U, Kapitel 2, Seite 24-25, Springer 2007*

2.5 Gefährdungspotential und Risiken der rTMS auf das kortikale motorische System

Längere Reizserien mit rTMS über einem motorischen Kortexareal können eine akute Funktionsunterbrechung bewirken, aber auch einen längerwirkenden modulierenden Effekt haben. 1 Hz– rTMS muß nicht zwingenderweise zu einem Läsionseffekt führen. Sie führt, neben Veränderungen der regionalen kortikalen Erregbarkeit, zu komplexen Änderungen der regionalen neuronalen Aktivität und Konnektivität im motorischen System. Gut untersucht sind die Konditionierungseffekte der rTMS für das primäre motorische Handareal. Eine Studie von Chouinard 2005 untersuchte die Wirkung mit 1 Hz-rTMS auf das primär motorische Handareal und den dorsalen prämotorischen Kortex. *Chouinard PA, Leonard G, Paus T, 2005.* 1Hz-rTMS über dem primär motorischen Handareal bewirkte eine Störung der Abstufung der benötigten Griffkraft für das Halten eines Objektes, wohingegen die Konditionierung des dorsal motorischen Kortex die Kraftskalierung störte, wenn diese auf farbliche Hinweissignale erfolgte. Es ist jedoch fraglich, ob die Kontrollmechanismen wirklich gänzlich ausgeschaltet werden, wenn farbliche Hinweissignale benutzt werden.

Michael Martin Weiss, Siebner H R, das TMS –Buch, Siebner H R, Ziemann U, Kapitel 40, Seite 398-410, Springer 2007. Ein Vorteil einer rTMS über der nicht betroffenen Hemisphäre ist, dass die Antwort einheitlicher ist, als bei Stimulation der betroffenen Hemisphäre, da die nicht betroffenen Hemisphäre weniger von neuronalem Verlust oder Gewebeschädigung betroffen ist. *Nowak D A, Grefkes C, Fink G R, 2008.* Außerdem erscheint sie sicherer hinsichtlich eines potentiellen Risikos für epileptische Anfälle und Gewebeschädigungen. *Rossi et al.S, 2009.* Allerdings besteht die Möglichkeit, dass die motorische Handfunktion der paretischen Seite verschlechtert wird, wenn ipsilaterale motorische Projektionen, die nach Schlaganfall funktionell gesteigert sind unterbrochen werden. *Werhahn K J et al., 2003 .* Diese ipsilateralen motorischen Projektionen sind jedoch für die Unterstützung der motorischen Erholung insuffizient, insbesondere für distale Muskeln, da diese hauptsächlich durch kontralaterale cortikospinale Projektionen versorgt werden und ipsilaterale cortikospinale Projektionen sehr rar sind. *Palmer E, Ashby P, 1992.* Außerdem wurde berichtet, dass inhibitorische rTMS über der nicht betroffenen Hemisphäre bei Schlaganfallpatienten die Ausübung einer bimanuellen Aufgabe verschlechtere, da diese durch die interhemisphärische Inhibition kontrolliert wird und durch die niederfrequente rTMS über der nicht betroffenen Hemisphäre reduziert wird. *Takeuchi N et al., 2012.*

Eine Studie berichtet über eine Besserung der Geschicklichkeit der paretischen Hand bei Patienten mit einem subkortikalen Schlaganfall, nicht jedoch bei Patienten mit einem kortikalen Schlaganfall nach exzitatorischer rTMS (10 Hz) über der betroffenen Hemisphäre. *Ameli M et al., 2009.* Bei letzteren kam es zudem zu einem weit in der fMRT nachweisbaren verbreiteten bilateralem Recrutement von motorischen und nicht motorischen Kortexarealen. Eine weitere kürzliche Studie erbrachte, dass inhibitorische rTMS bei akuten Stadien des Schlaganfalls keine motorische Verbesserung zeigt. *Seniow J et al. .* Außerdem wird angenommen, dass die perilesionelle Aktivität die Sauerstoff und Glukose Nachfrage in der Penumbra erhöht und zu einer Ausdehnung der Läsion führen könnte. *Pascual -Leone A et al., 2005. Picconi B et al., 2006. Takeuchi N, Shin-Ichi-Izumi, 2012.*

2.6 Einordnung in den aktuellen Forschungsstand

2.6.1 Interaktion von frontalen (prämotorischen) Arealen und ipsilateralem M1

In einer Studie von Civardi et al. 2001 konnte gezeigt werden, dass bei einem in anterior-posterior induziertem Strom mit einer Intensität von 90 % der aktiven motorischen Ruheschwelle und einer Interstimulusintervall von 6 ms mittels Doppelpulsprotokoll über einem Areal 6 cm anterior und 6 cm lateral des Vertex (anteriore Anteile des prämotorischen Areals und des SMA) sich ein inhibitorischer Effekt auf den ipsilateralen M1 erzeugen läßt. *Civardi et al., 2001*. Wichtig dabei war, dass wegen der topographischen Nähe der stimulierten Areale (prämotorisches Areal und M1) spezielle kleine Spulen verwendet werden müssen. Mit verschiedenen rTMS-Protokollen konnte gezeigt werden, dass es in Abhängigkeit von der Intensität, der Frequenz und der Stromflußrichtung durch rTMS über dem dPM zu unterschiedlichen Änderungen der Erregbarkeit in M1 kommt. (Siehe Tab 1, Seite 36)

Tab. 1) Effekte der rTMS über dem dorsalen prämotorischen Kortex auf die Erregbarkeit des ipsilateralen primären motorischen Kortex, Tab. 18.2, Bäumer T, Münchau A, das TMS-Buch, Siebner H, Ziemann U, Kap. 18, Seite 198, Springer 2007

Frequenz	Intensität	Induzierte Stromfluß Richtung	MEP-Amplitude	Intrakortikale Erregbarkeit	Autoren
1 Hz	90 % AMT	p.-a.	Vermindert	Unverändert	(Gerschlager et al.2001; Münchau et al. 2002)
1 Hz	80% AMT	p.-a.	Unverändert	Gesteigert	(Münchau et al. 2002); (Bäumer et al. 2003); Rizzo et al. 2004)
5 Hz	80 % AMT	a.-p.	Gesteigert	Vermindert	(Rizzo et al. 2004)

Eine Suppression der MEP-Amplitude (über M1) ließ sich mit einer rTMS von 90 % AMT und 1 Hz über dem ipsilateralen dorsalen prämotorischen Kortex (p.-a.) erzielen. Gerschlager W, Siebner H R, Rothwell J C, 2001. Eine Stimulierung mit 5 Hz und 80% AMT über dem prämotorischen Kortex (a.-p-) löste eine Zunahme der MEP Amplituden über M1 aus. Rizzo V et al., 2004.

2.6.2 Transkranielle Stimulation des primären motorischen Handareals

Die kortikale Kontrolle von Handbewegungen wurde seit Einführung der rTMS intensiv untersucht. Dies liegt daran, dass die Kortexareale, die die Handbewegungen steuern, an der Hemisphärenoberfläche liegen und der rTMS Stimulation damit gut zugänglich sind. Das primäre motorische Handareal (Handwulst, ca. 4-5 cm lateral des Vertex) besitzt die stärksten monosynaptischen Verbindungen zu den zervikalen Motoneuronen der Handmuskeln. *Michael Martin Weiss, Siebner H R, das TMS –Buch Siebner H, Ziemann U, Kapitel 40, S. 398-408, Springer 2007* Mehrere Forschergruppen, wie Gilio F et al., untersuchten die Effekte von niederfrequenter rTMS über dem linken motorischen Handareal auf die Erregbarkeit des homologen kontralateralen Kortex, des linken Kortex, der interhemisphärischen Hemmung (ISP) und der kurz anhaltenden intrakortikalen Hemmung (short interval intracortical inhibition, SICI) und intrakortikalen Fazilitation (intracortical facilitation, ICF) der rechten Hemisphäre. *Gilio F et al., 2003*. Sie nutzten Einzelstimuli mit 115-120 % der motorischen Ruheschwelle und eine anterior-posteriore Ausrichtung der Spule bei Gesunden. Die Amplituden der MEP von der rechten Hemisphäre nahmen zu (Zunahme der Erregbarkeit), und die interhemisphärische Hemmung (IHI) von der linken zur rechten Hemisphäre nahm tendenziell ab. Letzteres jedoch nur bei einem Interstimulusintervall (ISI) von 7-10 ms. Dies spricht für die Annahme, dass rTMS Einfluß auf die frühe Phase der IHI und der ISP hat, und die frühe und späte Phase der interhemisphärischen Hemmung verschiedene Bahnen nutzen bzw. verschiedene Ruheschwellen haben. *Gilio Fet al., 2003*. In anderen Studien (*Wasserman E M, 1998*) hatte rTMS über der linken Hemisphäre zu einer Abnahme der MEP der homologen kontralateralen Hemisphäre bei Gesunden geführt. Diese Gruppe benutzte jedoch eine niedrigere Intensität und eine posterior-anteriore Ausrichtung der Spule. *Wassermann E M, 1998*. In einer Studie von *Dafotakis M, 2008*, bei Gesunden führte eine 1 Hz Stimulation über dem linken M1 zu einer Verbesserung des Bewegungsverhaltens der linken (ipsilateralen) Hand, welches vermuten läßt, dass 1 Hz rTMS über eine Hemmung des ipsilateralen M1 die transkallosale Inhibition des kontralateralen M1 vermindert und dadurch die motorische Performance der

ipsilateralen Hand verbessert. Dieser Effekt war bei 1 Hz rTMS über dem linken M1 stärker ausgeprägt, als über dem rechten M1. *Dafotakis M et al., 2008.*

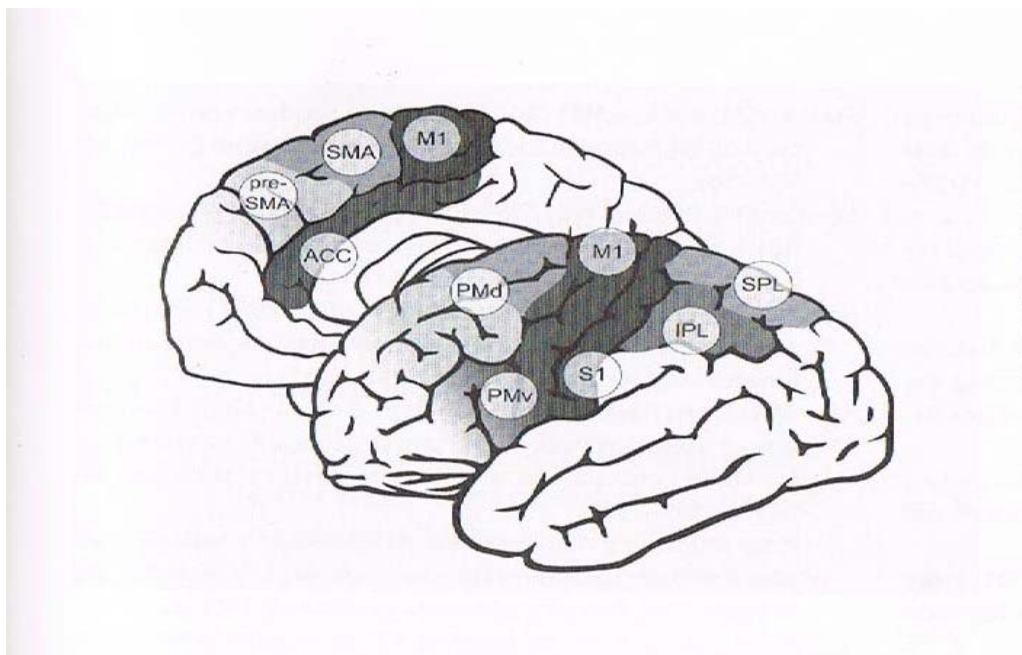
2.6.3 *Transcranielle Stimulation über dem dorsalen prämotorischen Kortex*

An der kortikalen Kontrolle von Handbewegungen beteiligen sich neben dem primären motorischen Handareal (M1) auch lateral und mesiale frontoparietale Kortexareale. Zu nennen sind hier „exekutive“ motorische Areale wie das kaudale supplementäre motorische Areal des zingulären Kortex, der kaudale Anteil des dorsalen ventralen somatosensorischen Kortex und die vorwiegend somatosensorischen Areale des anterioren Parietallappens. *Steyvers M et al., 2003.* Im frontalen Kortex befinden sich weitere motorische Kortexareale, die den prämotorischen Kortex bilden. Das sind der ventrale und dorsale prämotorische Kortex an der Hemisphärenoberfläche und die supplementäre motorische Area (SMA) im Interhemisphärenspalt. In den prämotorischen Arealen läßt sich eine rostro-kaudale Differenzierung abbilden. Die kaudalen Anteile sind mehr an der Bewegungsausführung beteiligt und die rostralen Anteile sind eher für die kognitive motorische Kontrolle relevant. *Michael Martin, Hartwig Roman Siebner, das TMS-Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 40, Seite 403-408, Springer 2007.* Dieses zeigt sich auch in den Konnektivitätsmustern dieser Areale, mit engen neuronalen Verbindungen der rostralen prämotorischen Areale mit präfrontalen und anterioren (nicht motorischen) zingulären Anteilen. Dabei vermittelt der dorsale Anteil des prämotorischen Kortex die Auswahl einer Bewegung als Antwort auf externe, gelernte Signalreize. Dessen rostraler Abschnitt hat Verbindung zu präfrontalen Arealen und somit zu kognitiv bewerteten Sinneseindrücken und Kenntnissen über die Außenwelt; sein kaudaler Teil spielt eine bedeutende Rolle bei der Vorbereitung und Initiierung von Bewegungen. Der ventrale prämotorische Kortex spielt eher eine Rolle in der Ausführung von objektbezogenen Handlungen, z.B. der Griffauswahl, und enthält die sogenannten Spiegelneurone, welche bei der Beobachtung einer objektbezogenen Handlung und auch bei deren tatsächlicher Durchführung aktiviert sind. *Michael Martin, Hartwig Roman Siebner, das TMS –Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 40,*

Seite 403-408, Springer 2007. (Siehe Abb. 10, Seite 39). Neuroanatomische Studien an Menschen und an Affen haben gezeigt, dass das kortikale motorische System aus funktionellen Schleifen besteht, welche weitestgehend parallel zueinander organisiert sind. Dabei übernimmt jede Schleife spezifische Aspekte der sensomotorischen Kontrolle von Hand und Augenbewegungen. *Michael Martin, Hartwig Roman Siebner, das TMS –Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 40, Seite 403-408, Springer 2007.*

Abb. 10): *Michael Martin, Hartwig Roman Siebner, das TMS-Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 40, Seite 409, Springer 2007*

M1 : primär motorischer Kortex, S1: primär-sensorischer Kortex, PMd: dorsaler Teil des lat. Prämotorischen Kortex, PMv: ventraler Teil des lateralen prämotorischen Kortex, SMA: supplementär-motorisches Areal, ACC: anteriorer zingulärer Kortex, SPL: superiorer Teil des Parietallappens, IPL: inferiorer Teil des Parietallappens



In einer Studie von Schluter et al. wurde die Rolle des dorsalen prämotorischen Handareals bei gesunden Rechtshändern bei der Bewegungsauswahl untersucht. *Schluter N D et al., 1998.* Dabei handelte es sich um eine Wahlreaktionsaufgabe, bei der die Probanden mit Zeige-oder Mittelfinger auf bestimmte Figuren reagieren

mußten. Während der Aufgabe wurde entweder über M1 oder dem dorsalen prämotorischen Kortex mit einem überschwelligen TMS-Reiz stimuliert. Es stellte sich heraus, dass eine TMS-Gabe 140 ms nach Erscheinen des Signalreizes über dem dorsalen prämotorischen Kortex zu einer signifikanten Verlängerung der Reaktionszeit führte, während über M1 zu dieser Verlängerung 300 und 340 ms notwendig waren. Dies legt den Schluss nahe, dass beim Menschen eine serielle Stimulusverarbeitung vorliegt. Die frühe TMS über dem prämotorischen Kortex störte also die Auswahl der passenden Bewegung zum Signalreiz. Die späte TMS über M1 störte hingegen die Bewegungsinitiierung kurz vor der wirklichen Ausführung. Insgesamt erbrachte diese Studie auch interessante Ergebnisse zur Hemisphärendominanz des prämotorischen Kortex bei Rechtshändern, denn die TMS des linken prämotorischen Kortex verabreicht 140 ms nach Erscheinen des visuellen Stimulus verzögerte den Bewegungsbeginn, gleichgültig ob die Bewegung mit der rechten oder der linken Hand ausgeführt wurde. Eine TMS 140 ms nach visuellem Stimulus über dem rechten prämotorischen Kortex verzögerte den Bewegungsbeginn nur an der linken Hand. Dieses spricht für eine Dominanz der linken Hemisphäre für die Auswahl an Bewegungsabläufen bei Rechtshändern. *Schluter N D et al., 1998.*

Eine weitere Studie von Johansen-Berg et al. untersuchte die Bedeutung des kontraläsionellen prämotorischen Kortex für die Funktionserholung bei rechtshändigen Patienten mit einem chronischen Schlaganfall im linken Medialstromgebiet. *Johansen-Berg H et al., 2002.* Es wurden gesunden Rechtshändern und Patienten mit linkshemisphärischen Schlaganfall mit einer Einzelreizung mit 120 % der motorischen Reizschwelle über dem dorsalen prämotorischen Kortex 100 ms nach Erscheinen eines visuellen Startstimulus stimuliert und die Reaktionszeiten der ipsilateralen Hand untersucht. Bei Schlaganfallpatienten wurde die gesunde (kontraläsionelle) Hemisphäre stimuliert und an der betroffenen Hand abgeleitet. Bei Gesunden zeigte sich keine Änderung der Reaktionszeit an der ipsilateralen rechten Hand. Bei Schlaganfallpatienten bewirkte dieselbe Einzelreizung über dem rechten prämotorischen Kortex eine Verzögerung der Reaktionszeit mit der ipsilateralen rechten Hand. Dabei korrelierte die Verlangsamung der Reaktionszeit mit dem Ausmaß der residuellen motorischen Beeinträchtigung. Die Ergebnisse sprechen dafür,

dass nach Schlaganfall der rechte kontraläsionelle prämotorische Kortex aktiviert ist und zur partiellen funktionellen Kompensation nach linkshemisphärischem Infarkt auch möglicherweise beiträgt. Die im Rahmen des Experiments durchgeführte FMRT Untersuchung zeigte eine stärkere bilaterale Aktivierung während der Durchführung von Fingerbewegungen bei stärker beeinträchtigten Patienten. *Johansen-Berg H et al., 2002. . Michael Martin, Hartwig Roman Siebner, das TMS-Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 40, Kapitel 40, Seite 398-410, Springer 2007*

2.6.4 Vorstudien

Bereits die Forschergruppe um Nelles et al. 1998 beobachtete das Auftreten von Spiegelbewegungen der nicht betroffenen Hand während sequentieller Fingerbewegungen der betroffenen Hand und damit erste Hinweise für eine verstärkte Aktivität der primär motorischen Hirnrinde der nicht betroffenen Hemisphäre nach Schlaganfall. *Nelles G et al., 1998*. Daraufhin wurden intensive Forschungen mittels funktioneller Kernspintomografie (fMRI) und Positronen-Emissions-Tomografie (PET) nach Schlaganfällen durchgeführt.

Die Arbeitsgruppen um Carey et al. 2002, Cramer et al. 1997, Marshall et al. 2000, und Weiller et al. 1992 konnten unmittelbar nach einem ischämischen Infarkt eine verstärkte neurale Aktivität der kontraläsionellen primären motorischen und prämotorischen Hirnrinde während Bewegungen mit der betroffenen Hand nachweisen. *Carey J R et al., 2002. Cramer S C et al., 1997. Marshall R S et al., 2000. 139, Weiller et al., 1992*. In weiteren Studien konnte nachgewiesen werden, dass durch transkallosal vermittelte Enthemmungsphänomene nach einem Schlaganfall regelhaft eine Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit der primär motorischen Hirnrinde der nicht betroffenen Hemisphäre auftritt. *Borojerd B, Diefenbach K, Ferbert A, 1996. Bütetisch C M et al., 2003. Bütetisch C M et al., 2004. Liepert J, Hamzei F, Weiller C, 2000. Werhahn K J et al., 2003. Shimizu et al., 2002. Kumar S et al., 2011.*

In einer fMRT Studie von *Ward von 2003* in der 20 Patienten 3 Monate nach ihrem ersten Schlaganfall untersucht wurden, zeigte sich eine höhere neurale Aktivität im

bilateralen PMd, dorsolateralen präfrontalen Kortex, dem kontralateralen SMA und prä SMA, beiden Kleinhirnhemisphären und Vermis, zusammen mit einer Reihe von Regionen in nächster Nähe der bilateralen sensomotorischen Kortices. *Ward N S, et al., 2003*. Patienten mit einer schlechten Handfunktion aktivierten deutlich mehr kortikale Regionen, häufig bilateral, während der Durchführung motorischer Aufgaben mit der betroffenen Hand als Patienten mit einer besseren Handfunktion. *Ward N S, et al., 2003. Ward N S, 2003. Lotze M et al., 2006.* Unmittelbar vor einer Willkürbewegung bei Gesunden kommt es zu einer Abnahme der transkallosalen Hemmung von der ruhenden zur aktiven Hemisphäre. *Grefkes C et al., 2008*. Die Forschergruppe um *Murase N* untersuchten die neurophysiologischen Zusammenhänge bei Patienten mit chronischem Schlaganfall mittels transkranieller Magnetstimulation und fanden eine außerordentlich starke Hemmung der betroffenen primär motorischen Hirnrinde durch den nicht betroffenen primär motorischen Kortex während Willkürbewegungen der betroffenen Hand. Das Ausmaß der interhemisphärischen Hemmung korrelierte dabei mit dem Grad des motorischen Defizits der betroffenen Hand. *Murase N et al., 2004*. Diese Erkenntnisse zugrundeliegend, interessierte man sich zunehmend für die Anwendung inhibitorischer rTMS der nicht betroffenen Hemisphäre zur Verbesserung der Handfunktion bei Schlaganfallpatienten, insbesondere beim chronischen Schlaganfall. *Baron J C et al., 2004. Traversa R et al., 1998. Ziemann U, 2005. Takeuchi N, 2008*. In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass rTMS eine geeignete schmerzlose Methode ist um die Erregbarkeit der Hirnrinde zu ändern. *Siebner H R und Rothwell J, Talelli P und Maeda F et al.* zeigten, dass mit einer Frequenz von 1 Hz über der primär motorischen Rinde die Erregbarkeit kortikospinaler Bahnen reduziert werden kann. *Siebner H R, Rothwell J, 2003. Talelli P, Rothwell J C 2006. Maeda F et al.* konnten zeigen, dass eine niederfrequente rTMS mit 1 Hz (Intensität 90% der motorischen Ruheschwelle; Stimulationszeit 25 Minuten) über der primär motorischen Rinde der nicht betroffenen Hemisphäre die transkallosale Hemmung (von M1 zu M1) der betroffenen Hemisphäre bei 20 Patienten im chronischen Stadium nach Schlaganfall reduzieren und die motorische Funktion der betroffenen Hand verbessern kann, auch wenn durch motorisches Training bereits ein Plateau in der Rehabilitation erreicht war.

Takeuchi N et al. 2005. Diese neurophysiologischen Befunde wurden von weiteren Arbeitsgruppen bestätigt. *Dafotakis M et al., 2008. Pal P K et al., 2005. Nowak D A et al., 2008. Mansur C G et al., 2005. Grefkes C et al., 2007.* In einer Studie von *Takeuchi N 2008* konnte eine inhibierende rTMS über M1 der nicht betroffenen Hemisphäre die motorische Funktion der betroffenen Hand im Zusammenspiel mit Physiotherapie für 1 Woche verbessern. *Takeuchi N 2008.*

Trotz der geringen Zahl der bislang untersuchten Patienten die eine 1 Hz TMS Hemmung über dem primär motorischen kontraläsionellen Kortex erhalten haben, zeigen die Ergebnisse eine Effektgröße auf die Funktionsverbesserung der betroffenen Hand von 10-30 % und sind damit vergleichbar mit der Effektgröße von anderen Rehabilitationsstrategien. Untersucht wurden Patienten mit kortikalen und subkortikalen Läsionen, die sich überwiegend in der chronischen Phase (mehr als 6 Monate) befanden. Die meisten Patienten hatten leichte bis mittelschwere Funktionseinschränkungen der Hand. Es kam zu keinen unerwünschten Nebenwirkungen. *Fregni F et al. 2006* untersuchten die Wirkdauer der motorischen Verbesserung der betroffenen Hand bei Schlaganfallpatienten mit subkortikalen Infarkten in einer Studie mit inhibitorischer rTMS und Scheinstimulation über der nicht betroffenen Hemisphäre und fanden nach einem 5 tägigen RTMS Protokoll eine Funktionsverbesserung für mindestens 2 Wochen. *Fregni F et al., 2006.*

Intensive Ergotherapie und andere rehabilitative Techniken konnten in anderen randomisierten Studien ebenfalls eine Verbesserung der Motorik erzielen. *Liepert J et al., 2000.* FMRT und TMS mapping konnten aufweisen, dass intensive Rehabilitation in Kombination mit rTMS zu einer funktionellen Reorganisation der betroffenen Hemisphäre führte. *Liepert J et al., 2000. Levy C E et al., 2001. Wittenberg G F et al., 2003.* In einer Reihe vorangegangener Studien wird eine unterstützende Rolle des kontraläsionellen PMd in der Erholung der motorischen Funktion nach Schlaganfall favorisiert. *Bestmann S et al., 2010. Johansen-Berg H et al., 2002.*

In einer Studie über Interaktionen zwischen dem ventralen prämotorischen Kortex und dem primären motorischen Kortex während des Greifakts bei 3 Makaken wurden die Antworten einzelner Neuronen auf intrakortikale Mikrostimulation untersucht. *Kraskov A et al., 2011*. Diese Studie zeigte, dass niedrigpotente intrakortikale Mikrostimulation genutzt werden kann, um dynamische kortikokortikale Interaktionen während Bewegungen zu induzieren. Es zeigten sich überwiegend facilitierende Interaktionen zwischen dem prämotorischen Kortex und dem primär-motorischen Areal (M1) nach niedrigpotenter Stimulation und eine zunehmende Inhibition nach stärkerer Stimulation. Es wurde angenommen, dass diese Effekte durch ausgedehnte reziproke Projektionen zwischen diesen beiden kortikalen Hirnarealen vermittelt werden, welche lokale polysynaptische Kreisläufe erregen. Weitere tiermedizinische Studien über die Funktion des prämotorischen Kortex bei der Initiierung von Greifbewegungen erschienen bei *Prabhu G et al., 2009*. *Quallo M M et al., 2009*. *Lemon R N, Mantel G W, Muir R B, 1986*. *Kraskov A et al., 2009*. Ein tiermedizinischer Versuch beim Affen, bei dem ein ischämischer Infarkt erzeugt und eine Elektrode über dem Infarktareal angebracht wurde, zeigte, dass es einige Wochen nach niedrigschwelliger Elektrostimulation zu einer Bildung von neuen motorischen Hand-Repräsentanzen im Kortexareal im Bereich des Infarktes, insbesondere in dem Gewebe unterhalb der Elektrode kam. *Plautz E J et al., 2003*. *Nudo R J et al., 1996*.

Civardi C, Cantello R, Asselman P und Rothwell J C waren die ersten, welche mit einer Doppelmagnetspule Verbindungen zwischen den prämotorischen Arealen und dem primär motorischen Kortex (M1) untersuchten. *Civardi C et al., 2001*. *Rothwell J C, 2011*. Sie fanden, dass eine Stimulation mit einem Interstimulusintervall von 6 ms im Bereich des dorsal prämotorischen Kortex (PMd) die Amplitude der MEP des gleichseitigen M1 vermindern kann. *Rothwell J C, 2011*. Seitdem gab es weitere Studien über die prämotorische-motorische Konnektivität sowohl innerhalb einer Hemisphäre als auch zwischen den Hemisphären. *Mozichuki H, Huang Y Z und Rothwell J C* fanden, dass ein konditionierender TMS-Puls über dem rechten PMd mit 90 oder 110 % der motorischen Ruheschwelle die Amplitude der MEP der Handmuskeln, hervorgerufen durch einen zweiten TMS-Puls über den linken M1,

vermindern kann. *Mochizuki H, Huang Y Z, Rothwell J C, 2004*. Der maximale Effekt wurde bei einem Interstimulusintervall zwischen 8-10 ms gesehen. *Bäumer et al.* fanden einen gegenteiligen Effekt in einer Studie über die interhemisphärische Fazilitation bei Gesunden durch rTMS über dem prämotorischen und primär motorischen Kortex, nämlich eine Fazilitation der Test MEP Amplitude wenn der linke PMd mit einer niederen Intensität (80 % der aktiven motorischen Schwelle, AMT) und einem Interstimulusintervall von 8 ms vor dem rechten M1 stimuliert wurde. *Bäumer et al., 2006*. Das bedeutet, dass eine interhemisphärische Fazitation von M1 durch eine Stimulation des kontralateralen PMd mit einer niedrigen rTMS-Intensität erzeugt werden kann. Es ist wahrscheinlich, dass die interhemisphärischen Interaktionen zwischen M1 zu M1 und PMd zu M1 durch verschiedene neuronale Wege erfolgen. *Rizzo V und Siebner H R* untersuchten die Modulation der kortikalen Erregbarkeit von M1 durch rTMS über PMd. *Rizzo V et al., 2004*. Bei 1 Hz Stimulation des prämotorischen Kortex mit 80 % AMT nahm die Erregbarkeit des ipsilateralen M1 bei Gesunden zu. Bei 1 Hz rTMS mit 90 % AMT über dem PMd nahm die Erregbarkeit des ipsilateralen M1 zu. Umgekehrt verhielt es sich bei Stimulation mit 5 Hz. Dieses belegt, dass rTMS über dem prämotorischen Kortex die Erregbarkeit des ipsilateralen M1 modulieren kann. In weiteren Studien zeigte sich zudem, dass die Erregbarkeit dieser PM-M1 Verbindungen (Verbindungen vom prämotorischen zum primär motorischen Kortex) durch die Vorbereitung zur Ausübung bestimmter Handbewegungen moduliert wurde, und dass Verbindungen vom PMd zum M1 beteiligt sind wenn Probanden Bewegungen ausübten, welche durch willkürliche Stichwörter ausgelöst wurden. *Davare M et al., 2006*. *Koch G et al., 1991*. Eine Studie von *Chouinard PA, Leonard G und Paus T* von 2005 untersuchte die Rolle des primär motorischen Kortex und des dorsalen prämotorischen Kortex in der Kontrolle von Kräften beim Heben von Objekten. Hier bestätigte sich die durch Vorstudien entstandene Annahme, dass der dorsale prämotorische Kortex eher Bewegungen auswählt, die auf der Grundlage erlernter Assoziationen basieren. *Chouinard PA, Leonard G, Paus T, 2005*. Eine rTMS Stimulation mit 1 Hz mit 90 % der motorischen Ruheschwelle über dem linken dorsalen prämotorischen Kortex

unterbrach die die Auswahl von Fingerkräften für spezifische Objektgewichte, die mit Farbreizen kodiert und gelernt worden waren.

Bislang ist die Frage unklar, ob durch Inhibition des dorsal prämotorischen Kortex der nicht betroffenen Hemisphäre die Funktion der betroffenen Hand nach Schlaganfall verbessert werden kann.

2.7 Die Hypothese

Die *Hypothese* lautet: Kann eine Hemmung des PMd der betroffenen Hemisphäre (a) die Erregbarkeit des primärmotorischen Kortex der betroffenen Hemisphäre reduzieren und (b) die Funktion der betroffenen Hand nach Schlaganfall verbessern.

Die *Nullhypothese Ho* lautet: Es soll die Hypothese geprüft werden, ob die Hemmung des kontraläsionellen PMd (mittel 1 Hz rTMS) eine Verminderung der kortiko-spinalen Erregbarkeit des kontraläsionellen M1 bewirkt und die Funktion der betroffenen Hand nach Schlaganfall bessert. Zudem erwarten wir, daßnach Hemmung des kontraläsionellen PMd eine Steigerung der langanhaltenden kortikalen Hemmung des kontraläsionellen M1 und eine Reduktion der interhemisphärischen Hemmung vom kontraläsionellen M1 zum ipsiläsionellen M1 auftritt.

3 MATERIAL UND METHODEN

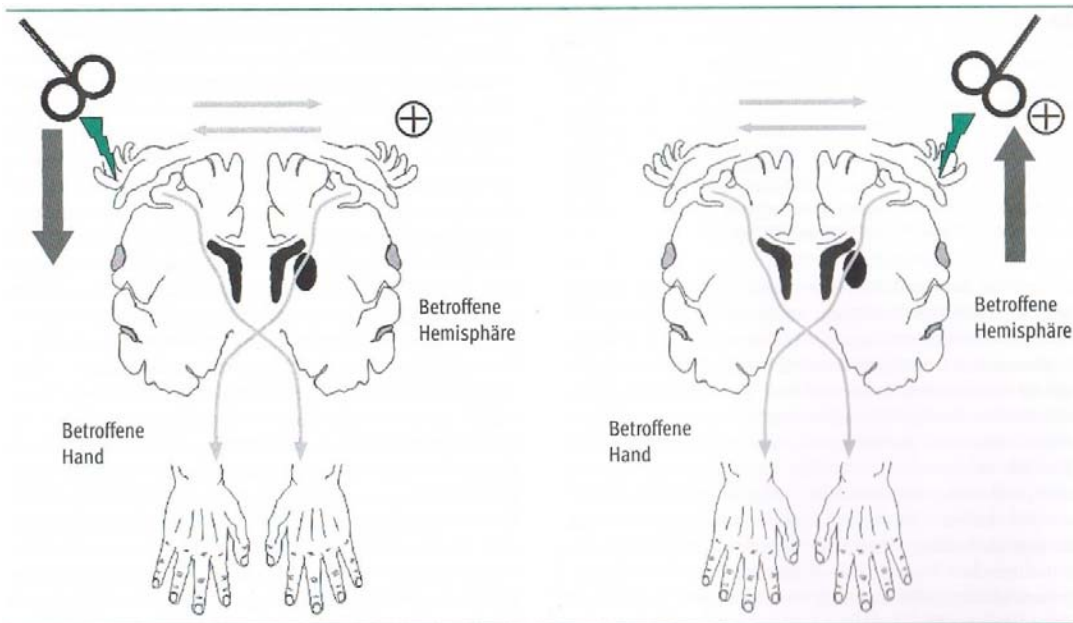
3.1 Neuromodulation und Elektrophysiologie

Für die repetitive TMS wird eine biphasische Pulsform verwendet. Im Gegensatz zur monophasischen Pulsform kann ein großer Teil der Energie (bis zu 80 %) nach einer Halb-oder Vollwelle wieder in den Pulskondensator zurückgespeist werden. Dadurch werden der Energieverbrauch des Gerätes und auch die Erwärmung der Spulen sehr stark reduziert. Bei kortikaler Stimulation wird die Hirnrinde mit ihren Dendriten, Soma und Axonen dem induzierten elektrischen Feld ausgesetzt. Der elektrische Strom löst dann Aktionspotentiale aus, wenn das induzierte elektrische Feld von den

Dendriten zum Axon fließt und an der Zellmembran des Somas oder proximalen Axons einen auswärtsgerichteten Strom induziert. Wird die Reizspule tangential auf die Schädeloberfläche aufgesetzt, induziert das Magnetfeld ein relativ homogenes, horizontal ausgerichtetes elektrisches Feld. Allerdings ist selbst bei einer 8-förmigen Spule die TMS nicht umschrieben genug, um einzelne Neuronenpopulationen im Kortex selektiv zu stimulieren. Es wird angenommen, dass vor allem Aktionspotentiale in den Axonen ausgelöst werden, die parallel zum induzierten Feld verlaufen und einen gebogenen Verlauf haben. *Siebner H, Ziemann U, Kapitel 3, Das TMS –Buch, Seite 27-42, Springer 2007.* Die Aktionspotentiale breiten sich dann über synaptische Verbindungen über dem stimulierten Kortex aus und lösen ein komplexes Muster an exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Aktionspotentialen aus. Die Effizienz der transkraniellen Neurostimulation wird von technischen Variablen wie Reizintensität, Reizkonfiguration, und auch von der Ausrichtung der Axone im stimulierten Kortex relativ zur Orientierung des induzierten elektrischen Feldes, dem Abstand des zu stimulierenden Kortex von der Schädeloberfläche und dem aktuellen Erregbarkeitsniveau der Neurone beeinflusst. *Siebner H, Ziemann U, Kapitel 3, Das TMS –Buch, Seite 27-42, Springer 2007.*

Die Netzwerkeffekte in anderen Hirnregionen entstehen durch transynaptische Ausbreitung der Erregung über kortikokortikale oder kortikosubkortikale Projektionsneurone. Niedrigere Intensitäten scheinen innerhalb des corticospinalen Systems eher inhibitorische Inputs zu stimulieren als höhere Intensitäten. *Rothwell J C, 2011.* (Siehe Tab. 1, Seite 36 und Abb. 11, Seite 48)

Möglicher therapeutischer Ansatz der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall. Die pathologische transkallosale Hemmung des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex ausgehend vom kontraläsionellen primär motorischen Kortex kann entweder durch eine Hemmung des kontraläsionellen primär motorischen Kortex (links) oder durch eine Aktivierung des ipsiläsionellen primär motorischen Kortex (rechts) ausgeglichen werden, was wiederum die Funktion und/oder Funktionserholung der betroffenen Hand günstig beeinflussen kann.



3.1.1 MEP (motorisch evozierte Potentiale)

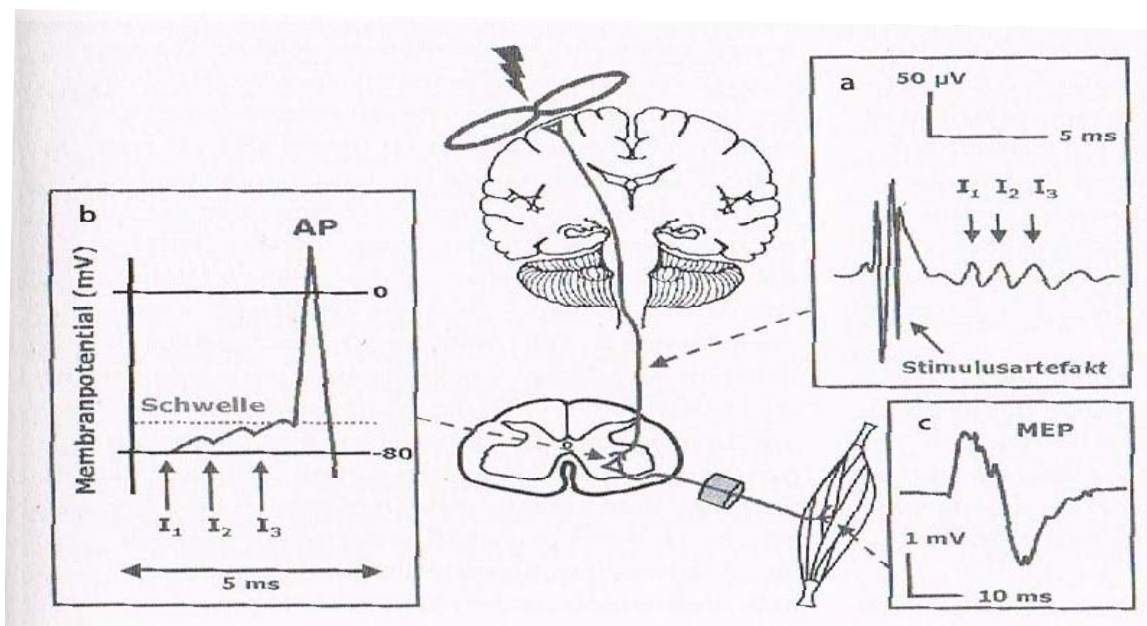
Das MEP ist ein Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP). Alle durch den transkraniellen Einzelreiz ausgelösten Potentiale einzelner motorischer Einheiten tragen zum MEP bei.

Während der kortiko-muskulären Erregungsausbreitung kommt es zu einer zeitlichen Streuung des Erregungszeitpunktes einzelner motorischer Einheiten im Zielmuskel. Diese asynchrone neuromuskuläre Erregung führt in variablem Ausmaß zu einer Phasenauslöschung, welches die Amplitude des MEP reduziert und die mehrphasige Konfiguration des MEP erklärt. Latenz, Amplitude und Konfiguration des MEP können, trotz identischer Stimulationsmethoden, kurzfristigen Schwankungen

unterworfen sein (im Gegensatz zum peripher ausgelösten MSAP). Stimulationsintensität, Spulenposition, Konfiguration und räumliche Ausrichtung des Wechselfeldes und insbesondere der Aktivierungszustand des Zielmuskels und Schwankungen im Erregbarkeitsniveau der kortikalen und spinalen Neurone beeinflussen Latenz, Amplitude und Form des MEP. Das MEP wird in der Regel mit Oberflächenelektroden abgeleitet, dabei werden die differente Elektrode über der Mitte des Muskelbauches des Zielmuskels und die indifferente Elektrode am Muskelansatz platziert (Muskelbauch-Muskelsehnen-Montage, belly tendon montage). Die Aktionspotentiale entstehen im Bereich der motorischen Endplatte meist in der Muskelmitte (motor point) und breiten sich von dort in beide Längsrichtungen aus. *Alain Kaelin-Lang, das TMS-Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 5, Seite 59-68, Springer 2007. (Siehe Abb. 12, Seite 50)*

Abb. 12): Siebner H, Ziemann U, Kapitel 3, Das TMS-Buch, Springer 2007, Seite 35.

Erregung der schnell leitenden, kortikomuskulären Bahnen mit der TMS. a Multiple deszendierende kortikospinale Erregungswellen: ein überschwelliger transkranieller Einzelreiz verursacht in den schnell leitenden Neuronen des kortikospinalen Trakts eine Serie von deszendierenden Erregungswellen (hier I₁-, I₂- und I₃-Welle). b Auslösung eines Aktionspotentials (AP) in der spinalen motorischen Vorderhornzelle: die deszendierenden Erregungswellen lösen transsynaptisch im spinalen Motorneuron kurz hintereinander exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSP) aus. Die depolarisierende Wirkung der EPSP summiert sich auf und löst bei Überschreiten der Reizschwelle ein Aktionspotential (AP) aus. Dieses wird entlang des peripheren motorischen Axons zum Muskel fortgeleitet. c Motorisch evoziertes Potential: Am Zielmuskel kann über Oberflächenelektroden ein motorisch evoziertes

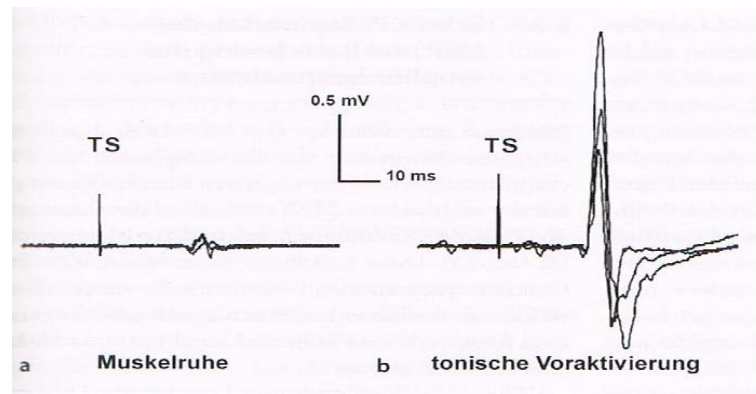


Potenzial (MEP) aufgezeichnet werden.

Eine wesentliche Eigenschaft des MEP ist die deutliche Bahnung der MEP-Amplitude und Verkürzung der MEP Latenz durch willkürliche Voraktivierung des Zielmuskels. Hess C W, Mills K R, Murray N M, 1986. Dabei ist die Wirkung der Vorinnervation auf die MEP-Amplitude je nach Zielmuskel unterschiedlich. Bei kleinen Handmuskeln bewirkt bereits eine geringe Anspannung eine starke Bahnung der MEP-Amplitude. Eine weitere Zunahme der Anspannung zeigt wenig zusätzliche Wirkung. (Siehe Abb. 13, Seite 51)

Abb. 13): Abb 5.2 a, b, Alain Kaelin-Lang, das TMS- Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 5, Seite 65, Springer 2007

Einfluss der Vorinnervation auf die MEP. Es sind jeweils 3 vom rechten M. abductor digiti minimi abgeleitete MEP eines gesunden 35 jährigen Mannes überlagert. Die Reizintensität lag immer bei 110 % der kortikalen motorischen Reizschwelle in Ruhe. Im entspannten Zustand (a) wurde der transkranielle Einzelreiz nur dann verabreicht, wenn der Proband für mindestens 1 s vollständig entspannt war. Zudem wurde der transkranielle Einzelreiz während einer leichten tonischen Voraktivierung des Zielmuskels mit 5-10 % der maximalen Kraft (b) verabreicht. Die leichte, willkürliche Muskelanspannung führt zu einer deutlichen Bahnung des MEP. Die variable Ausprägung aufeinanderfolgender Muskelantworten ist sowohl in Muskelruhe als auch unter Voraktivierung deutlich. TS transkranieller Stimulus (erkennbar als Stimulationsartefakt). (Kaelin-Lang A, Cohen L G, 2000)



Aus Gründen der Standardisierung erfolgt in klinischen Untersuchungssituationen eine tonische Voraktivierung.

Bei neurowissenschaftlichen Experimenten wird die relative Änderung der MEP-Amplitude nach einer Intervention gemessen. Sie korreliert allerdings nicht unbedingt mit der Anzahl der motorischen Einheiten, da eine Desynchronisierung des MEP mit Verlängerung der MEP-Dauer einen größeren Einfluß auf die Spitze-zu-Spitze-Amplitude als auf die Fläche haben wird. Daher wird häufig die mittlere rektifizierte MEP-Amplitude gemessen. Dabei werden alle Beträge aller Meßpunkte des MEP genommen, die Werte unter der Grundlinie werden invertiert. Dieser Meßparameter ist direkt proportional zur Gesamtfläche des MEP, und wird durch Rauschen und eine unstabile Grundlinie stärker verfälscht.

Ein Problem ist, dass Beginn und Ende des MEP nicht immer leicht zu erkennen sind, insbesondere bei starker Voraktivierung. Bei gesunden Probanden und entspanntem Zielmuskel ist aber die mittlere rektifizierte Amplitude ein zuverlässiger Kennwert für das Ausmaß der motorischen Antwort. *Hess et al.* konnten nachweisen, dass die motorischen Einheiten, die als erste bei einer Willkürbewegung rekrutiert werden, auch diejenigen sind, die bei der TMS die niedrigste kortikale Reizschwelle aufweisen. *Hess C W, Mills K R, Murray N M et al., 1987.* Alter und Geschlecht haben eher geringe Auswirkung auf die MEP. Allerdings scheint die motorische Ruheschwelle mit dem Alter zu steigen, während die Zentralmotorische Latenzzeit (ZML) jedoch unverändert bleibt. Die Amplituden der MEP nehmen mit zunehmendem Alter ab und bei Frauen wurde eine höhere Variabilität als bei Männern beobachtet. *Pitcher J B, Ogston K M, Miles T S, 2003. Rossini PM, Desiato M T, Caramia M D, 1992.*

Schwere degenerative Systemerkrankungen, die beispielsweise eine Affektion des ersten Motoneurons vermuten ließen, können überraschend normale MEPs ausweisen. Dies erklärt sich aus dem Umstand, dass durch die TMS überwiegend die schnell leitenden kortikospinalen Neurone stimuliert werden, die nur 5-10 % der absteigenden Bahnen ausmachen. *Alain Kaelin-Lang, das TMS-Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 5, Seite 59-68, Springer 2007.*

3.1.2 CSP (cortical silent period)

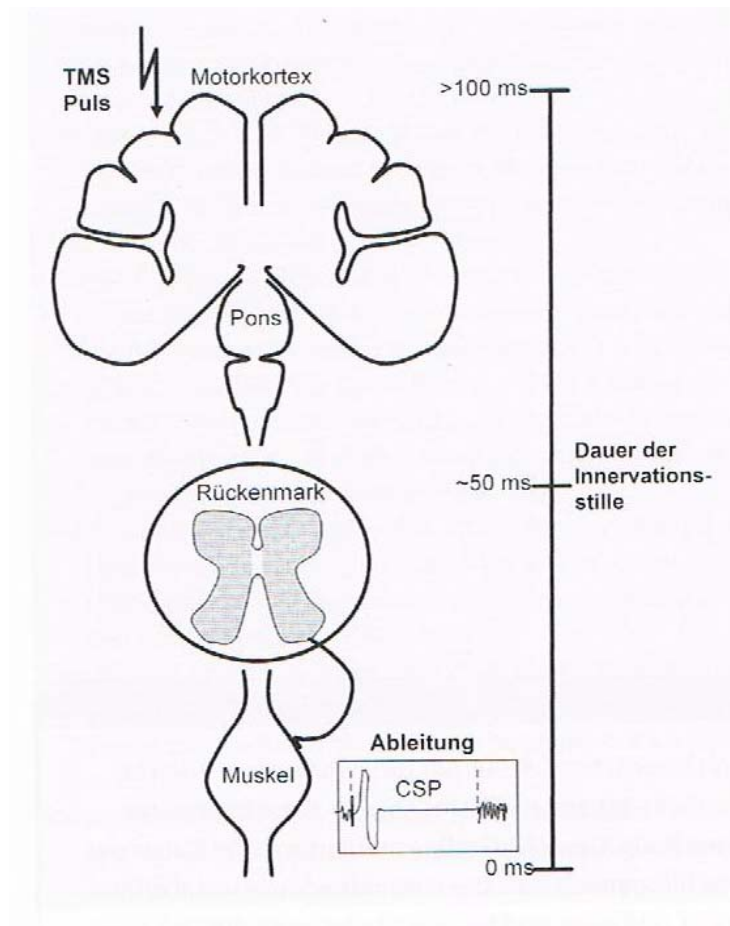
CSP (kortikale Innervationsstille) bezeichnet die Minderung der EMG-Aktivität nach einem MEP in einem tonisch aktivierten Muskel, ausgelöst durch TMS des kontralateralen motorischen Kortex. Dabei beeinflussen sämtliche Anteile des motorischen Systems zwischen Stimulationsort und Ableitungsort (motorischer Kortex, kortikospinale Neurone in der Pyramidenbahn, Rückenmark, spinale alpha-Motoneurone, peripherer Nerv, antidrome motorische Impulse, inhibitorische Interneuronschleifen auf Rückenmarksebene, Afferenzen aus Muskelspindeln, und Golgisehnenrezeptoren) deren Länge. Die MEP-Größe korreliert mit der Dauer der nachfolgenden CSP. Die intraindividuelle Variabilität ist jedoch gering (ca. 10 %),

sodass wiederholende Messungen, z.B. nach einer Intervention sinnvoll sind. Die interindividuelle Variabilität von CSP-Größe und -Dauer ist groß (20-35 %). *Orth M, Rothwell J C, 2004. Siebner H, Ziemann U, Kapitel 15, das TMS- buch, Seite159-164, Springer 2007.*

Die CSP wird vom Stimulationsartefakt oder vom Beginn des MEP bis zum Wiederbeginn kontinuierlicher EMG-Aktivität gemessen. (Siehe Abb. 14, Seite 54). Für neurophysiologische Studien interessant ist vor allem die durch TMS des motorischen Kortex ausgelöste CSP als ein Maß für die lang anhaltende kortikale Hemmung. Je nach Intensität des TMS- Impulses kann die CSP bis zu 300 ms in den kleinen Handmuskeln betragen (in axialen Muskeln oder im Gesicht ist sie kürzer). Die ersten 50 ms der CSP scheinen vornehmlich spinale inhibitorische Mechanismen zu reflektieren (Hyperpolarisation von alpha-Motoneuronen nach Entladung, Feedback-Inhibition von Renshawzellen im Rückenmark, inhibitorische Einflüsse vom motorischen Kortex auf das Rückenmark). *Chen R, Lozano A M, Ashby P, 1999. Nach Chen R et al., Fuhr P et al. und Inghilleri M et al. (TCS), sind alle Anteile der CSP von mehr als 100 ms sehr wahrscheinlich ausschließlich Zeichen der Aktivierung intrakortikaler inhibitorischer gabaerger Netzwerke. Chen R, Lozano A M, Ashby P, 1999. Fuhr P, Agostino R, Hallett M, 1991. Inghilleri M et al., 1993.*

Abb. 14): Michael Orth, Rainer Bennecke, das TMS –Buch, Siebner H, Ziemann U, Kap. 15, Seite 160, Springer 2007

Schematische Zeichnung des motorischen Systems. Die Ableitung zeigt ein MEP und nachfolgend eine Innervationsstille (CSP) im EMG des vorgespannten Zielmuskels. Die linke gestrichelte Linie (Stimulationsartefakt) bezeichnet den Beginn, die rechte gestrichelte Linie das Ende (Wiederbeginn kontinuierlicher EMG –Aktivität) der CSP. Der Zeitbalken am rechten Rand des Diagramms gibt die zu erwartende Dauer der Innervationsstille in Abhängigkeit vom



Reizort an.

Der 50-100 ms Anteil der CSP wird wahrscheinlich durch die Aktivierung spinaler und kortikospinaler inhibitorischer Bahnen beeinflusst. Es wird vermutet, dass die Variabilität von MEP-Größe und CSP-Dauer von den gleichen Faktoren bestimmt wird. Ein Erklärungsmodell ist, dass die Erregung kortikospinaler Bahnen auch die CSP verursacht. Kortikospinale Neurone geben rekurrierende Kollaterale ab, die

wiederum die kortikale Erregbarkeit beeinflussen können. TMS-Impulse stimulieren vermutlich schnelleitende Axone. Einige Untersuchungen sprechen jedoch dafür, dass CSP und MEP partiell unabhängig voneinander sind. Somit wäre eine Änderung des Quotienten aus CSP-Dauer und MEP-Größe nach einer Intervention eher Ausdruck eines unabhängigen Effekts aus exzitatorischen oder inhibitorischen Netzwerken innerhalb des Motorkortex. *Michael Orth, Rainer Bennecke, das TMS- buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 15, Seite 159-164, Springer 2007.*

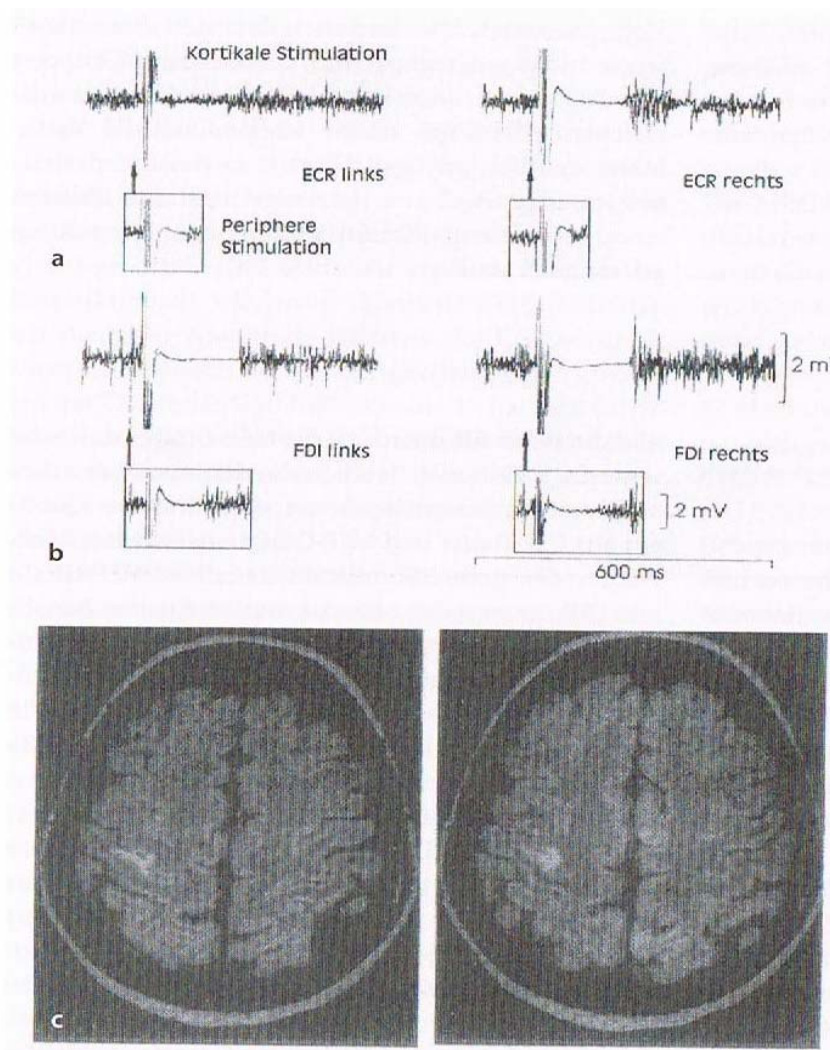
Die Methode unterscheidet sich nicht wesentlich von der Bestimmung der motorischen Reizschwelle. Es wird i.d. R. der M. interosseus dorsalis manus I als Zielmuskel genommen. Der Zielmuskel wird möglichst kontinuierlich aktiviert. Das Ausmaß der Kontraktion hat keinen wesentlichen Einfluß auf die Dauer der CSP. Die Stimulusintensitäten orientieren sich an der motorischen Reizschwelle, man nimmt 150 % der aktiven motorischen Reizschwelle (AMT) oder 130 % der Ruheschwelle. Man kann jedoch auch die CSP-Reizschwelle ermitteln; sie ist als minimale Reizstärke definiert, bei der eine signifikante CSP mit einer Mindestdauer von z.B. 15 ms ausgelöst wird. Dadurch wird das Problem umgangen, dass durch Medikamente oder Krankheit motorische Reizschwellen und CSP unabhängig voneinander verändert werden können. Die CSP-Dauer kann manuell mit entsprechender Software ausgemessen werden, dabei ist das MEP mit eingeschlossen, so dass nur ein ungenaues Maß der CSP entsteht. Genauer wäre es die CSP nach der MEP zu messen, um eine Beeinflussung der CSP-Dauer durch interindividuelle Unterschiede der MEP-Latenz auszuschließen. Da es aber schwierig ist, den Anfang der CSP im MEP ausfindig zu machen, wird üblicherweise das MEP mit eingeschlossen. *Michael Orth, Rainer Bennecke, das TMS- buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 15, Seite 159-164, Springer 2007*

Dauer der CSP und Größe der vorausgehenden MEP nehmen mit zunehmender Intensität des TMS-Pulses im Bereich zwischen 130 AMT und 175 AMT linear zu. Intensitäten über 200 AMT führen nicht mehr zu einer Vergrößerung der MEP-Amplitude, CSP-Dauer und MEP-Fläche unter der Kurve können jedoch noch weiter

zunehmen. Dabei wird das MEP dabei zunehmend polyphasisch. Weiter wesentlich ist die Flußrichtung des Feldes. So rekrutiert ein posterior-anteriorer Fluß vornehmlich I1-Wellen in kortikospinalen Neuronen, und ein anterior-posteriorer Fluß vornehmlich I3-Wellen. Bemerkenswert ist, dass bei eng umgrenzten kortikalen Infarkten die motorische Reizschwelle bei Ableitung an einem leicht paretischen Muskel sowie die MEP-Amplitude und MEP-Latenz nahezu unbeeinträchtigt bleiben, wohingegen die CSP deutlich verkürzt ist oder gar fehlt. *Schnitzler A, Benecke R, 1994. (Siehe Abb.15, Seite 57)* Ein Erklärungsmodell wäre eine höhere ischämische Vulnerabilität inhibitorischer intrakortikaler Interneurone gegenüber erregenden kortikalen und kortikospinalen Neuronen. *Michael Orth, Rainer Bennecke, das TMS- buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 15, Seite159-164, Springer 2007.*

Abb. 15) Michael Orth, Rainer Bennecke, das TMS- Buch, Siebner H, Ziemann U. Kap. 15, Seite 164, Springer 2007, 120, Schnitzler A, Bennecke R, 1994.

Verlust der kortikalen Innervationsstille (CSP) bei einer Patientin mit Nachweis eines fokalen ischämischen Infarktes im Handareal des rechten Motorkortex in axialen Schichten des protonengewichteten Magnetresonanztomogramms (c). EMG-Aktivität vom *M. extensor carpi radialis* (ECR) (a) und vom *M. interosseus dorsalis manus I* (IOD1)(b) beidseits nach jeweils kontralateraler TMS des motorischen Kortex. In dem leicht paretischen linken ECR wird ein Verlust der CSP bei erhaltenem MEP sichtbar, während im nicht paretischen linken IOD1 und in den nicht betroffenen Muskeln der rechten Hand unauffällige CSP zu beobachten sind. Nach peripherer Stimulation des N. radialis bzw. des N. ulnaris sind allseits unauffällige spinale Innervationsstillen ableitbar.

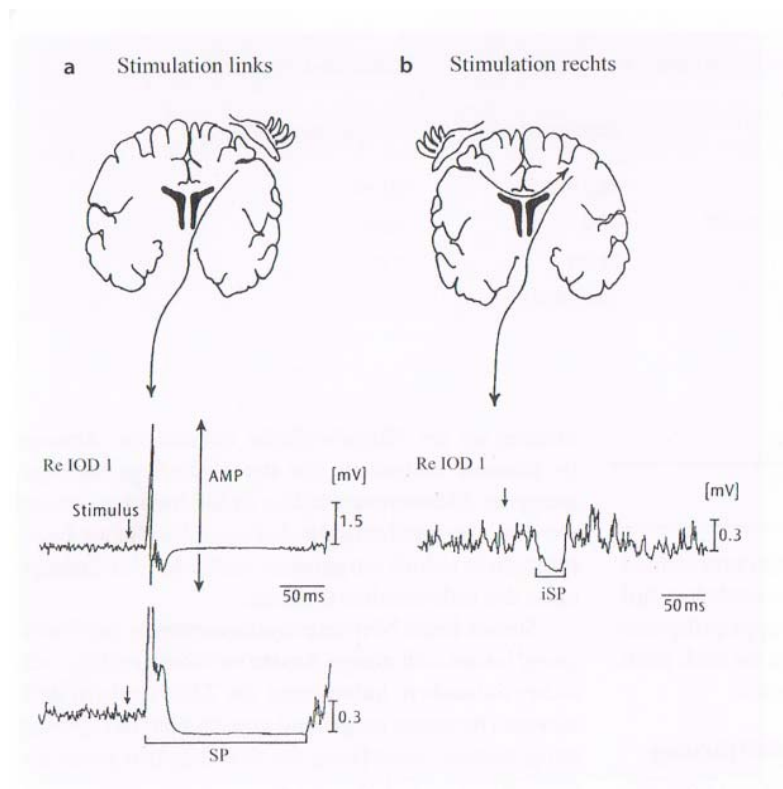


3.1.3 Zerebrale Konnektivität, ipsilaterale Innervationsstille (ISP), transkallosale Leitungszeit

Ein methodisch einfaches Verfahren zur Messung des inhibitorischen Einflusses von M1 auf den kontralateralen M1, ist die Bestimmung der ipsilateralen Innervationsstille (ipsilateral silent period, ISP). Meyer B U et al., 1995. Dabei wird ipsilateral zur Hand mit der tonischen Muskelaktivierung mit 150 % Stimulusintensität der Ruheschwelle und 1 Hz über M1 stimuliert und an der kontralateralen Hand zum stimulierten M1 abgeleitet. (Siehe Abb. 16, Seite 59). Es gibt gute Evidenz dafür, dass diese Suppression durch einen transkallosalen Effekt des TMS-Pulses auf den nicht stimulierten gegenseitigen willkürmotorisch aktiven M1 zustande kommt. Meyer B U et al., 1995. Die Dauer der ISP und das Ausmaß der EMG Suppression gelten als Maße für die Stärke der interhemisphärischen Inhibition. Es ist anzunehmen, dass nicht nur transkallosale Effekte eine Hemmung bewirken. In einer Tiefenhirnstimulationsstudie von Compta Y et al. konnte nach Stimulierung der Capsula interna auch eine ISP ausgelöst werden, sodass auch ipsilateral hemmende Effekte anzunehmen sind. Compta Y et al., 2006. Die ISP ist deutlich geringer ausgeprägt als die CSP. Daher ist eine Mittelung von 20 Durchgängen nötig. Dabei empfiehlt sich vor Mittelung eine Gleichrichtung (Rektifizierung) der EMG-Daten. Es werden die Latenz vom TMS-Puls bis zum Beginn der ISP, die Dauer der ISP und das Ausmaß der Suppression der EMG-Aktivität gemessen. Ein weiterer Parameter der sich aus den Daten erschließt, ist die transkallosale Leitungszeit. Sie stellt die Latenzdifferenz dar und ist die Differenz des Beginns der ISP und des MEP nach Stimulation des kontralateralen Kortex zum gleichen Zielmuskel während tonischer willkürmotorischer Aktivierung. Tobias Bäumer, Alexander Münchau, das TMS- buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 18, Seite 192-200, Springer 2007. (Siehe Abb. 16, Seite 59)

Abb. 16): Tobias Bäumer, Alexander Münchau, das TMS- Buch, Siebner H, Zieman U, Kap. 18, Seite 193, Springer 2007

Kontralaterale kortikale Innervationsstille (engl. Cortical silent period) (a) und ipsilaterale Innervationsstille (engl. Ipsilateral silent period) (b), jeweils abgeleitet vom tonisch vorgespannten rechten M. interosseus dorsalis manus I (IOD1) nach fokaler TMS des Handareals des linken primären Motorkortex (a), bzw. rechten primären Motorkortex (b). A Obere Spur: gemitteltetes EMG aus 10 Durchgängen, Zeitpunkt des TMS-Pulses markiert (Pfeil nach unten), dem MEP und der markierten MEP Amplitude (AMP); untere Spur: gleichgerichtete Ableitung mit der markierten Dauer der kontralateralen Innervationsstille (SP) gemessen vom Anfang des MEP bis zum Wiederauftreten willkürlicher EMG-Aktivität. B Aus 10 Durchgängen gleichgerichtetes und ermitteltes EMG. Markiert sind der TMS-Puls (Pfeil) und die Dauer der ipsilateralen Innervationsstille (ISP). 83a, MeyerB U, Voss M, 2000.



3.2 Probanden

Es wurden 15 gesunde Probanden (11 weibliche, 4 männliche, Alter zwischen 26-57 Jahre, Durchschnittsalter: 41 ± 10 Jahre) und 15 Patienten (siehe Tabelle 2, Seite 63) mit sensomotorischem Defizit einer Hand nach erstem linken ($n = 5$) oder erstem rechtem ($n=10$) Infarkt im Bereich der Arteria cerebri media (MCA stroke) in unsere Studie aufgenommen. Die Patienten befanden sich im subakuten Stadium (0,5-24 Monate nach Infarkt). Die Diagnosen wurden aufgrund klinischer Merkmale und bildgebenden Verfahren des Cerebrums (C-CT und C-MRT) gestellt. Alle Teilnehmer waren Rechtshänder. Dieses wurde durch Befragung festgestellt.

Zur Aufnahme in die Studie mußten die Schlaganfallpatienten folgende Kriterien erfüllen:

- Lokalisation der Läsion im Stromgebiet der Arteria cerebri media.
- Vorhandensein eines leichten bis mittleren motorischen und/oder sensorischen Defizites einer Hand.
- Ableitbare motorisch evozierte Potentiale (MEP) über dem Musculus interosseus dorsalis I der betroffenen Hand nach einmaliger überschwelliger TMS, über dem Handareal des ipsiläsionellen M1.
- Abwesenheit von Aphasie, Apraxie, Neglect.
- Keine Gesichtsfeldausfälle.
- Keine psychiatrische oder komorbide generalisierte neurologische, medizinische oder orthopädische Erkrankung.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der bayerischen Ärztekammer bewilligt (EC Nr. 09083)

Folgende klinische Scores wurden für jeden Patienten erfasst:

- Mini Mental Status Examination (MMS)
- Modified Rankin Scale (mRS)
- National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)
- Medical Research Council scale for wrist extension of the affected hand (MRCS)
- Jebsen Taylor-Handfunktionstest
(Siehe Tabelle 2, Seite 62)

Tab. 2): Zeigt die Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme in unsere Studie. Sie zeigt die Durchschnittswerte für jeden Probanden. Der schlechteste Wert im MMS war maximal 24 und die Ausprägung der Parese der betroffenen Hand auf der MRC Scale lag zwischen 2-4 und somit im mittelgradigen Bereich. Die kürzeste Zeit nach dem Schlaganfallereignis betrug einen halben Monat und die maximale Zeitspanne 24 Monate. Der mRS lag fast durchgängig bei 4 und entsprach somit einer mittelgradigen Funktionseinschränkung. Von den Patienten waren 6 weiblich und 9 männlich. Die Infarktlokalisation befand sich stets im Medialstromgebiet. Die Pat. waren alle Rechtshänder. Bösl K et al. 2012

Table 1

patient	age (years)	gender	stroke localization	time from stroke (months)	affected hand	hand dominance	MMS Score	MRC scale	NIHSS Score	mRS
1	62	female	CR, IC, SFG	4.5	left	right	24	2	4	4
2	78	female	STL, Th	1.5	right	right	25	4	10	4
3	80	female	CR	0.5	right	right	29	4	0	4
4	44	male	BG, CR	1.5	left	right	29	3	2	3
5	81	male	BG, CI, CR	16	right	right	28	2	9	4
6	60	male	pre-CG, post-CG, CR, IC, BG	24	left	right	28	4	2	4
7	87	female	CR, SFG, pre-CG	1.5	right	right	28	4	4	4
8	56	female	pre-CG, post-CG, CR	1	right	right	30	2	2	4
9	67	male	CR, SFG, pre-CG	1.5	left	right	29	2	2	4
10	71	male	IC, CR	2	left	right	26	4	4	4
11	64	male	IC	3	left	right	26	4	4	4
12	49	male	BG, CR	3	left	right	30	4	3	4
13	85	female	CR	1	left	right	25	4	3	4
14	72	male	pre-CG, post-CG, CR	1	left	right	29	4	0	4
15	65	male	pre-CG, CR	1	left	right	29	4	2	4

BG = basal ganglia; IC = internal capsule; CR = corona radiata; SFG = superior frontal gyrus; STL = superior temporal lobe; pre-CG = precentral gyrus; post-CG = postcentral gyrus; MMS = Mini Mental status;⁹ MRC = medical research council score for wrist extension of the affected hand;¹² NIHSS = National Institute of Health Stroke Scale;¹¹ mRS = Modified Rankin Score;¹⁰

3.3 *Klinische Untersuchungen (Scores)*

3.3.1 *Mini Mental Status Examination (MMS)*

Der MMS dient der Erfassung von kognitiven Leistungsstörungen einschließlich Schweregradeinschätzung.

Die Datenerfassung erfolgt durch Befragung der Klienten.

Kurzbeschreibung:

Der Test umfasst 11 bzw. 12 Aufgaben, die in fünf Bereiche aufgeteilt sind:

- zeitliche und örtliche Orientierung (10 Punkte)
- Merk- und Erinnerungsfähigkeit (6 Punkte)
- Aufmerksamkeit und Flexibilität (5 Punkte)
- Sprache (3 Punkte)
- Befolgen von Anweisungen (3 Punkte)
- Lesen, schreiben, Nachzeichnen (je ein Punkt)

Für jede richtige Antwort bzw. korrekte Operation gibt es einen Punkt (maximal 30 Punkte)

Auswertung:

Richtwerte:

27 - 24 Punkte (Hinweis auf leichte Beeinträchtigung)

23 - 18 Punkte (Hinweis auf leichte Demenz)

17 - 10 Punkte (Hinweis auf mittelschwere Demenz)

unter 10 Punkte (Hinweis auf schwere Demenz)

Anwendungsdauer ca. 5 - 10 Minuten

Folstein M F, Folstein S E, Mc Hugh P R, 1975

Abb 17): Mini-Mental-Status-Test der Arbeitsgruppe Psychogeriatric, ZI Mannheim, J5

Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der MMST erlaubt anhand eines einfachen Fragebogens eine Abschätzung der kognitiven Fähigkeiten eines älteren Menschen. Die Testdauer beträgt ca. 10 Minuten.
Ergebnisinterpretation: Bei weniger als 13 Punkten, werden globale kognitive Störungen angenommen und die Voraussetzungen für das Kompetenzzentrum können bejaht werden.

Testperson : _____ Geburtsdatum: _____

Datum der Erhebung: _____ Erhebung wurde durchgeführt von _____

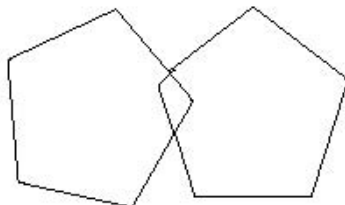
			Punkte	
I. Orientierung Zeit (z.B. Welchen Tag haben wir heute?) Ort (z.B. Wo sind wir jetzt?)	(1)	Datum	1	0
	(2)	Jahr	1	0
	(3)	Jahreszeit	1	0
	(4)	Wochentag	1	0
	(5)	Monat	1	0
	(6)	Bundesland	1	0
	(7)	Landkreis/Stadt	1	0
	(8)	Stadt/Stadtteil	1	0
	(9)	Klinik/Praxis/Pflegeheim	1	0
	(10)	Station/Stockwerk	1	0
	Summe (max. 10):			
II. Merkfähigkeit (Der Untersucher nennt die Gegenstände und fordert auf, diese zu wiederholen) maximal 6 Wiederholungen	(11)	Apfel	1	0
	(12)	Pfennig	1	0
	(13)	Tisch	1	0
	Summe (max. 3):			
III. Aufmerksamkeit und Rechenfertigkeit Ziehen Sie von 100 jeweils 7 ab oder buchstabieren Sie "STUHL" rückwärts	(14)	>93 < L	1	0
	(15)	>86 < H	1	0
	(16)	>79 < oder U	1	0
	(17)	>72 < T	1	0
	(18)	>65 < S	1	0
	Summe (max. 5):			
IV. Erinnerungsfähigkeit Was waren die Dinge, die Sie sich vorher gemerkt haben?	(19)	Apfel	1	0
	(20)	Pfennig	1	0
	(21)	Tisch	1	0
	Summe (max. 3):			

Quelle: Arbeitsgruppe Psychogeriatric, ZI Mannheim, J 5, 68159 Mannheim

V. Sprache				
Was ist das? (Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert die Testperson auf diese zu benennen) Sprechen Sie nach: (Der Untersucher fordert die Testperson auf, nachzusprechen) Kommandos befolgen	(22)	Armbanduhr	1	0
	(23)	Bleistift	1	0
	(24)	„Sie leiht ihm kein Geld mehr“ (max. 3 Wdh.)	1	0
	(25)	Nehmen Sie bitte das Papier in die Hand.	1	0
	(26)	Falten Sie es in der Mitte.	1	0
	(27)	Lassen Sie es auf den Boden fallen.	1	0
	(28)	Bitte schließen Sie die Augen!	1	0
	(29)	Schreiben Sie einen vollständigen Satz	1	0
	(30)	Fünfecke nachzeichnen (Alle 10 Ecken müssen wiedergegeben sein und 2 davon müssen sich überschneiden)	1	0
	Summe (max. 9):			

Gesamtsumme:

Fünfeck



Abgezeichnetes Beispiel

Quelle: Arbeitsgruppe Psychogeriatric, Zi Mannheim, J 5,68159 Mannheim

3.3.2 *Modified Rankin Scale (mRS)*

Die mRS ist eine der am häufigsten verwendeten Messinstrumente in der Schlaganfallforschung und wurde von der ursprünglichen Rankinskala (Rankin 1957) zur mRS weiterentwickelt. 134, *Van Swieten J C et al., 1988*. Mit der mRS wird der Pflegeaufwand nach Schlaganfall erfaßt und die Beeinträchtigung in den basalen Aktivitäten des täglichen Lebens bzw. die notwendige Hilfestellung beurteilt. Die Bewertung erfolgt durch direkte Beurteilung des Patienten oder telefonische oder schriftliche Befragung von Bezugspersonen; der Zeitraum der Beobachtung bewegt sich zwischen einer Woche und mehreren Monaten nach Schlaganfall.

Die einzelnen Kategorien des Rankin Scale sind wie folgt definiert:

- 0 = Keine Symptome
- 1 = Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptome
(kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten)
- 2 = Geringgradige Funktionseinschränkung
(unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen)
- 3 = Mäßiggradige Funktionseinschränkung
(bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen)
- 4 = Mittelschwere Funktionseinschränkung
(unfähig ohne Hilfe zu gehen, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen)
- 5 = Schwere Funktionseinschränkung
(bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit)
- 6 = Tod

Die Reliabilität des Tests wird mit 65-80% angegeben. 134, *Van Swieten J C et al., 1988.*

3.3.3 *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)*

Die Verwendung der NIHSS erlaubt eine gute Prädiktion des Outcome durch eine standardisierte Erfassung der Schwere des Infarkts und eine Quantifizierung des möglichen Therapieerfolges. Daher ist die NIHSS fester Bestandteil einer qualitativ hochwertigen Schlaganfalltherapie. Die deutsche Übersetzung der NIHSS wurde bereits validiert und besitzt eine gute Reliabilität. Allerdings muss die Diagnostik mithilfe des NIHSS anhand von Schulungsmaterialien trainiert werden. Der Score dient zum einen als Verlaufsparemeter und zum anderen auch zur Beurteilung einer möglichen Therapie. Es wird die Summe aus den Punkten der Fragen 1 bis 15 gebildet; maximal 42 Punkte sind möglich. Je höher die Punktzahl, desto ausgedehnter der Infarkt. Eine Lyse bei ischämischen Infarkt ist i.d.R. bei einem NIHSS-Wert > 6 und < 22 indiziert.

Brott T et al., 1989

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

Die NIHSS dient der Einschätzung des Schweregrads, d. h. der Ausdehnung eines ischämischen Insults. Dabei kann der Score einerseits als Verlaufsparemeter, andererseits aber auch zur Beurteilung einer möglichen Therapie herangezogen werden. Es wird die Summe der Punkte aus den Fragen 1 bis 15 gebildet, maximal sind 42 Punkte möglich. Je höher die Punktzahl, desto ausgedehnter der Infarkt. Eine Lyse bei ischämischem Infarkt ist i. d. R. bei einem NIHSS-Wert >6 und <22 indiziert.

1. Bewußtseinsgrad

- wach, genau antwortend: 0 Punkte
- somnolent (durch geringe Stimulation weckbar): 1 Punkt
- soporös (benötigt wiederholte Stimulationen oder ist lethargisch und reagiert auf starke/schmerzhaftige Stimulationen gezielt): 2 Punkte
- Koma (antwortet nicht oder nur mit motorischem Reflex): 3 Punkte

2. Bewußtseinsgrad-Fragen: Fragen nach dem aktuellen Monat und dem Alter des Patienten.

- beide Antworten richtig: 0 Punkte
- eine Antwort richtig (oder Patient kann nicht sprechen wegen Dysarthrie oder wegen Intubation): 1 Punkt
- keine Antwort richtig oder aphasischer oder stuporöser Patient: 2 Punkte

3. Bewußtseinsgrad-Befehle: Augen und nicht betroffene Hand öffnen und schließen lassen

- beide Befehle richtig ausgeführt: 0 Punkte
- einen Befehl richtig ausgeführt: 1 Punkt
- keinen Befehl richtig ausgeführt: 2 Punkte

4. Augenbewegungen: nur horizontale Bewegungen testen

- keine Blicklähmung: 0 Punkte
- partielle Blickparese: 1 Punkt
- starke Abweichung oder komplette Blickparese beider Augen: 2 Punkte

5. Gesichtsfeld: alle Quadranten testen.

- normal oder monookkulare Blindheit ohne Gesichtsfelddefizit des anderen Auges: 0 Punkte
- Quadrantenanopsie: 1 Punkt
- komplette Hemianopsie: 2 Punkte
- Blindheit (auch kortikale Blindheit): 3 Punkte

6. Motorik des Gesichtes (Fazialisparese): Patient soll lachen, dann Augen schließen

- normale, symmetrische Bewegung: 0 Punkte
- geringe Parese (glatte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lachen): 1 Punkt
- komplette oder fast komplette Parese der unteren Gesichtshälfte: 2 Punkte
- komplette Parese im unteren und oberen Gesichtsbereich: 3 Punkte

7. Motorik des rechten Armes: rechten Arm für 10 Sekunden bei 90 Grad im Sitzen oder 45 Grad im Liegen halten.

- kein Absinken oder nicht beurteilbar: 0 Punkte
- Absinken nach weniger als 10 Sekunden, aber ohne die Unterlage zu berühren: 1 Punkt
- Patient kann Arm halten, aber nicht vollständig extendieren oder Arm sinkt und berührt Unterlage: 2 Punkte
- keine Anstrengung gegen Schwerkraft möglich: 3 Punkte
- keine Bewegung möglich (Plegie): 4 Punkte

8. Motorik des linken Armes: linken Arm für 10 Sekunden bei 90 Grad im Sitzen oder 45 Grad im Liegen halten.

- kein Absinken oder nicht beurteilbar: 0 Punkte
- Absinken nach weniger als 10 Sekunden, aber ohne die Unterlage zu berühren: 1 Punkt
- Patient kann Arm halten, aber nicht vollständig extendieren oder Arm sinkt und berührt Unterlage: 2 Punkte
- keine Anstrengung gegen Schwerkraft möglich: 3 Punkte
- keine Bewegung möglich (Plegie): 4 Punkte

9. Motorik des rechten Beines: rechtes Bein für 5 Sekunden bei 30 Grad im Liegen halten.

- kein Absinken oder nicht beurteilbar: 0 Punkte
- Absinken nach weniger als 5 Sekunden, aber ohne die Unterlage zu berühren: 1 Punkt
- partielle Überwindung der Schwerkraft (Patient kann Bein halten, aber nicht vollständig extendieren oder Bein sinkt und berührt Unterlage): 2 Punkte
- keine Überwindung der Schwerkraft: 3 Punkte
- keine Bewegung möglich (Plegie): 4 Punkte

10. Motorik des linken Beines: linkes Bein für 5 Sekunden bei 30 Grad im Liegen halten.

- kein Absinken oder nicht beurteilbar: 0 Punkte
- Absinken nach weniger als 5 Sekunden, aber ohne die Unterlage zu berühren: 1 Punkt
- partielle Überwindung der Schwerkraft (Patient kann Bein halten, aber nicht vollständig extendieren oder Bein sinkt und berührt Unterlage): 2 Punkte
- keine Überwindung der Schwerkraft: 3 Punkte
- keine Bewegung möglich (Plegie): 4 Punkte

11. Ataxie: Finger-Nase-Versuch beiderseits und Seiltänzerengang bei geöffneten Augen (nicht testen bei unvollständiger Wachheit oder Plegie!)

- keine Ataxie oder Plegie oder nicht prüfbar: 0 Punkte
- vorhanden in einer Extremität: 1 Punkt
- vorhanden in zwei oder mehr Extremitäten: 2 Punkte

12. Sensibilität: Prüfung mit spitzem Holzstäbchen an Gesicht, Arm, Stamm und Bein

- normal: 0 Punkte
- partieller Verlust (Berührung auf einer Seite schwächer oder bemerkt Berührung, aber nicht Spitze oder reagiert nur auf schmerzhaften Stimulus): 1 Punkt
- schwerer oder vollständiger Verlust: 2 Punkte

13. Sprache

- normal: 0 Punkte
- milde bis mäßige Aphasie (Paraphasien, Wortverwechslungen): 1 Punkt
- schwere Aphasie, Kommunikation weitgehend unmöglich: 2 Punkte
- stumm, globale Aphasie: 3 Punkte

14. Dysarthrie

- normale Artikulation oder nicht beurteilbar: 0 Punkte
- milde bis mäßige Dysarthrie (einzelne Wörter verwaschen): 1 Punkt
- nahezu unverständlich oder schlecht: 2 Punkte

15. Neglect-Syndrom: Nichtbeachtung von Umweltreizen auf einer Seite

- kein Neglect (alle Patienten, die bds. etwas wahrzunehmen scheinen): 0 Punkte
- Neglect in einer Modalität (visuell oder taktil) oder Hemineglect: 1 Punkt
- kompletter Neglect oder Hemineglect in mehr als einer Modalität (nimmt eigene Hand nicht wahr oder orientiert sich nur zu einer Seite): 2 Punkte

3.3.4 *Medical Research Council scale for wrist extension of the affected hand*

Pareseskala nach dem Medical Research Council (MRC Scale)

Einteilung nach MRC: 0–5 .

Die Pareseskala des Medical Research Council (MRC)

ist in sechs Stufen (von 0 bis 5) eingeteilt [2]:

0 = keine Kontraktion sicht- oder fühlbar

1 = sicht- oder tastbare Kontraktion

2 = Bewegung ohne Einfluss der Schwerkraft möglich

3 = Bewegung gegen Schwerkraft möglich

4 = Bewegung gegen Schwerkraft und Widerstand möglich

5 = normale Muskelkraft

Paternostro-Sluga T et al., 2008

3.3.5 *Jebsen-Taylor-Handfunktionstest*

Jebsen (1969) arbeitete diesen Test aus, um die Handfunktionen von Erwachsenen in Bezug auf alltägliche Bewegungsabläufe möglichst objektiv beurteilen zu können.

Taylor et al. lieferten später Normwerte für Kinder und Jugendliche. *Taylor J F, 1969.*

Der Test beinhaltet sieben Aufgaben; es wird die jeweils zur Durchführung benötigte Zeit gemessen:

1. Umdrehen von 6 Spielkarten
2. Aufsammeln kleiner Gegenstände (je 2 Büroklammern, Flaschenverschlüsse, Münzen)
3. Auflöffeln von 6 Bohnen
4. Turm aus 4 Damesteinen bauen
5. Umstellen von 5 leichten Büchsen
6. Umstellen von 5 schweren Büchsen
7. Schreiben

In der vorliegenden Untersuchung wurde auf die Durchführung der siebten Aufgabe (Schreiben) verzichtet. Die Zeitmessung erfolgte mit einer Stoppuhr vom Startbefehl bis zum Loslassen des jeweils letzten Objekts, und die ermittelten Zeiten wurden für jede einzelne Aufgabe dokumentiert. Stuhl- und Tischhöhe wurden so gewählt, dass die Probanden die Gegenstände in einer bequemen Sitzposition erreichen konnten.

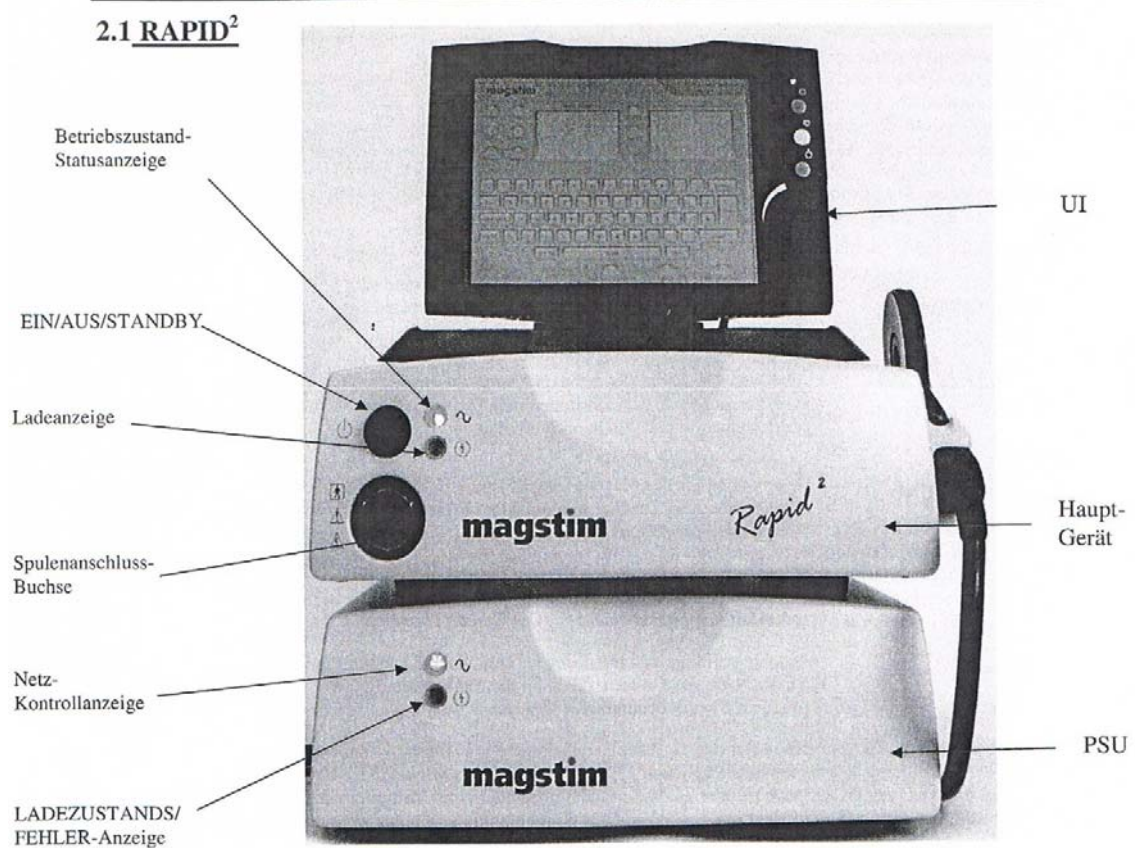
Taylor J F, 1969. Schütz C B, 2007.

3.4 Geräte

3.4.1 Magnetstimulator und Doppelspule:

Wir benutzten einen Magstim Super Rapid Stimulator (Magstim Company, Dyfed, UK) mit einer 70 mm Doppelspule. (Siehe Abb. 19, Seite 74 und 20, Seite 76).

Abb. 19): Aus der Bedienungsanleitung



System	Rapid ²	
Peak Magnetic Field	0.5 - 3.5 Tesla @ 100% output*	
Repetition Rate	Single PSU 50Hz @ 30% output 30Hz @ 50% output 18Hz @ 80% output 15Hz @ 100% output	Dual PSU 100Hz @ 30% output 50Hz @ 50% output 30Hz @ 80% output 25Hz @ 100% output
Train Duration	User selectable in 0.1s increments	
Output Type	Biphasic	
Pulse Width	400µs	
Upper Frequency 230V	Single PSU - 50Hz	Dual PSU - 100Hz
Minimum Pulse Interval	Single PSU - 20ms	Dual PSU - 10ms
Maximum Frequency at Maximum Power 230V	Single PSU - 15Hz	Dual PSU - 25Hz
Mode of Operation	Continuous	
Trigger Input / Output	TTL, Active low or high (via D-type connector)	
Output Type	Integrated colour 'touch screen' display. Integrated 2 channel MEP recording. †	

	<p>Highly intuitive multi parameter software controlling three modes of system function:</p> <p>Single Pulse</p> <p>Repetitive</p> <p>Burst</p> <p>Session</p> <p>Internal Secure Digital (SD) memory card slot to enable system data to be saved and interrogated externally.</p> <p>Data Acquisition Software.</p> <p>Easy upgrade path to future software releases.</p> <p>Integrated File Management Software.</p>
--	--

Abb. 20): Aus der Bedienungsanleitung

70mm Doppelspule

70mm Doppelspule der 2. Generation P/N 3191-00 und
Standard 70mm Doppelspule der 1. Generation P/N 9925-00.



Die 70mm Doppelspule ist zur gezielten Anregung des kortikalen Zentrums und der Spinalnervenwurzeln fähig.

Anwendungsbereiche:

- Gezielte monohemisphärische transkraniale Stimulation
- Anregung von Spinalwurzeln
- Motorkortex

3.5 Methode

Zunächst erfolgt die Lokalisation des optimalen Reizortes. Die ungefähre Position des Handareals (M1) liegt 4-5 cm lateral und 1-2 cm anterior vom Vertex. Bei Verwendung der Achterspule zeigt der Spulengriff immer nach postero-lateral (im 45 Grad Winkel zur Sagittallinie). Dann stimuliert man mit einer Intensität von ca. 50 % der maximalen Stimulatorleistung in posterior-anteriorer Richtung. Die

Stimulatorleistung kann sukzessive erhöht werden, bis über dem homologen Handmuskel ein MEP ausgelöst wird. Sobald ein konsistentes MEP ausgelöst wird, verschiebt man die Spule solange, bis eine maximale motorische Antwort erzielt wird (motor hot spot). Zunächst erfolgt die Ermittlung der individuellen kortikalen Reizschwelle mittels MEP Ableitung. Dabei kann zum einem die kortikale Ruheschwelle (im entspannten Zustand) und zum anderen die aktive Reizschwelle (mit einer definierten Voraktivierung) ermittelt werden. Durch stufenweise Reduktion der Stimulusintensität wird dann die kortikale motorische Reizschwelle gefunden. Dies ist in der Regel der Ort, wo ein MEP mit einer Amplitude von mehr als 50 μ V ausgelöst wird. Die ableitbaren MEP-Amplituden liegen in der Regel deutlich über 0,1 mV und sind sowohl in Muskelruhe als auch in Vorspannung gut abgrenzbar. Daher kann jedes Einzelpotential gut abgemessen werden. Durch Willküraktivität des Zielmuskels (Fazilitation) wird sowohl die Amplitude als auch die Latenz des MEP beeinflusst. *Ellaway PH et al., 1998. Kiers L et al., 1993. Mills K R, Murray N M, Hess C W, 1987.* Die Amplitude vergrößert sich und die Latenz verkürzt sich, und dieses schon maximal bei 10 % der maximalen Willküraktivität. *Ellaway PH et al., 1998. Ravnborg M, Blinkenberg M, Dahl K, 1991.* Daher wird häufig die für die Auswertung bestimmte Ableitung fazilitiert (für die Spulenorientierung und Bestimmung der Ruhereizschwelle ist dies nicht nötig). Die erheblichen intraindividuellen Schwankungen der Amplitude und Latenz der MEP, welche besonders in Muskelruhe ausgeprägt ist, lassen sich durch eine Erhöhung der Stimulationsintensität, eine Vergrößerung des Stimulationsfeldes und durch tonische Voraktivierung des Zielmuskels vermindern. *Ellaway P H et al., 1998. Graham Brown T, Sherrington C S, 1912.* In unserem Versuch wurden die MEP ohne tonische Voraktivierung aufgezeichnet. Wegen der Variabilität der MEP-Amplitude werden immer mehrere aufeinanderfolgende MEP bei einer bestimmten Intensität abgeleitet. Die Spitze-zu-Spitze-Amplitude wird immer vom MEP mit der maximalen Amplitude ausgemessen. Um die mittlere MEP-Amplitude zu messen sollten in Muskelruhe mindesten 10-20 MEP und unter tonischer Voraktivierung mindestens 4-5 MEP aufgezeichnet werden. Dabei müssen zwischen den Stimuli mindesten 5 Sekunden Pause sein. Es ist auch

vorteilhaft das Interstimulusintervall zu variieren, um eine Antizipation des nächsten Stimulus durch den Probanden zu minimieren. *Kaelin-Lang A, Cohen L G, 2000. Alain Kaelin-Lang, das TMS-Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 5, Seite 59-66; Helge Topka, das TMS-Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 7, Seite 80-88, Springer 2007.*

Die kürzeste Latenz und die größte Amplitude werden dann zur Befundbeurteilung zugrundegelegt. In der Regel werden zur Ableitung von MEP der Hand- und Armmuskeln 120-140 % der individuellen kortikalen motorischen Ruheschwelle als Stimulusintensität verwendet. Minimale Veränderungen der Voranspannung oder eine Veränderung der Aufmerksamkeit und Wachheit tragen, neben Verschiebungen der Position der Spule, zur Variabilität der MEP-Amplitude bei. Daher ist es wichtig, dass die Versuchsbedingungen so konstant wie möglich gehalten werden. Darüber hinaus gibt es eine intrinsische Variabilität des MEP-Signals, dass bei auch noch so konstanten standardisierten Versuchsbedingungen bestehen bleibt. Das sind durch die Desynchronisierung der kortikospinalen Erregungsausbreitung bedingte, aber auch durch den Beitrag von Potentialen nicht ortsspezifischer Muskeln sowie multipler Entladungen spinaler Motoneurone beeinflusste MEP-Signale. Da sich im Einzelfall nicht genau feststellen lassen kann, wie stark jeder dieser einzelnen Faktoren zur Gesamtvariabilität der MEP-Amplitude beiträgt, ermittelt man einen Mittelwert mehrerer aufeinanderfolgender MEP-Amplituden und nimmt dieses als Maß für die kortikale Erregbarkeit. Das MEP kann durch verschiedene Kennwerte, wie die Fläche unter der Kurve der negativen Phase oder des gesamten rektifiziertem MEP, die Amplitude, die Latenz, die Dauer und die Zahl der Nulldurchgänge, charakterisiert werden. Diese Kennwerte können mit Hilfe eines Computerprogramms automatisch ausgemessen werden. Die maximale Spitze-zu-Spitze-Amplitude wird am häufigsten gemessen, da sie automatisch gemessen werden kann und robust gegen Störfaktoren wie Rauschen oder instabile Grundlinie ist. *Alain Kaelin-Lang, das TMS-buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 5, Seite 59-66; Helge Topka, das TMS-Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 7, Seite 80-88, Springer 2007.*

4 VERSUCHSDURCHFÜHRUNG

Zur Überprüfung des Effektes der Stimulation auf die betroffene Hand mußte jeder Proband den Jebsen Taylor Test vor und nach der Stimulation durchführen. Um Veränderungen in der spinal-motorischen Erregbarkeit zu untersuchen, wurden motorische evozierte Potentiale (MEP) und die kortikale Innervationsstille (CSP, cortical silent period) von der nicht betroffenen gesunden (rechten) Hand abgeleitet. Zur Untersuchung von Veränderungen der ipsilateralen Innervationsstille (ISP ipsilateral silent period) wurde von der betroffenen, linken Hand abgeleitet.

Alle Tests wurden vor und nach der Intervention durchgeführt.

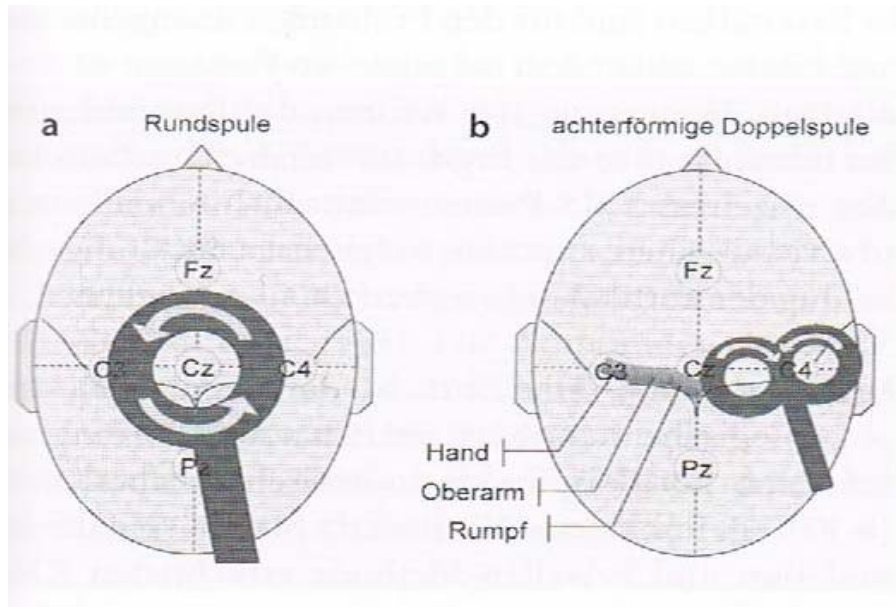
Vor und nach der 1 Hz rTMS Stimulation über dem kontraläsionellen/ linken PMd ermittelten wir die motorisch evozierten Potentiale (MEP), die kortikale Innervationsstille (CSP) und die ipsilaterale Innervationsstille (ISP) durch Stimulation des kontraläsionellen/ linken M1. Zur Messung von MEP, CSP und ISP wurde die Spule tangential in posterior-anteriorer Ebene über dem Handareal des linken/ kontraläsionellen M1 platziert.

4.1 *Bestimmung der Ruheschwelle und MEP Ableitung*

Zunächst ermittelten wir das Handareal des linken kontraläsionellen M1. Dazu maßen wir mit einem Zentimetermaß die Kopfmittle aus (die Länge von Ohr zu Ohr und vom Hinterkopf zur Nasenwurzel). Von der Mitte des Kopfes gingen wir mit einem Zentimetermaß 3 cm nach lateral und 1 cm nach dorsal und markierten die Kopfhaut mit einem Faserstift. (Siehe Abb. 21. Seite 80)

Abb. 21): Helge Topka, das TMS- Buch, Siebner H, Ziemann U, Kap. 7, S. 85, Springer 2007

Schematische Darstellung der Spulenposition bei Verwendung a der runden Standardspule zur transkraniellen Stimulation des linken primären motorischen Handareals oder b der achterförmigen Stimulationsspule zur transkraniellen Stimulation des rechten primär motorischen Handareals. Pfeilrichtungen zeigen den technischen Stromfluß in der Spule an. Dargestellt ist beispielhaft die Aktivierung des linksseitigen Handareals (entspricht in etwa der Elektrodenposition C3) mit der Rundspule und die des rechtsseitigen Handareals (entspricht in etwa der Elektrodenposition C4) mit der achterförmigen Stimulationsspule.



Nun wurde mit überschwelligen Einzelimpulsen der Ort mit der maximalen MEP Amplitude vom Musculus interosseus dorsalis I der rechten/ nicht betroffenen Hand ermittelt. Zur Bestimmung der motorischen Ruheschwelle ermittelten wir für jeden Probanden die niedrigst notwendige Pulsintensität mit der ein MEP mit einer Mindestamplitude (Peak-to Peak amplitude) von mindestens 50 μV in wenigstens 5 von 10 Versuchen ausgelöst werden konnte. Dabei lösten wir 20 MEPs mit 110 % der Ruheschwelle und einem Interstimulusintervall von 5 sec aus. Dazu waren eine Reihe von Test TMS Pulsen erlaubt, um den Probanden an den Versuch zu gewöhnen.

4.2 Bestimmung der kortikalen Innervationsstille (CSP)

In der Folge ermittelten wir die CSP, welche ein Maß für die langandauernde intrakortikale Inhibition darstellt. Dazu mußte die rechte/ nicht betroffene Handmuskulatur und insbesondere der 1. Musculus interosseus dorsalis der nicht betroffenen Hand kontrahiert werden. Dies taten wir mit einem Kraftdynamometer und baten den Probanden unter visueller Monitorkontrolle 20-30 % der Maximalkraft zu verwenden, während eine Stimulation, diesmal mit 130 % der Ruheschwelle, über dem linken/kontraläsionellen Handareal des M 1 erfolgte. Die Ableitung erfolgte von der nicht betroffenen/ rechten Hand. Die Dauer der CSP wurde vom Beginn des MEP bis zum Wiederauftreten einer kontinuierlichen EMG-Aktivität ausgemessen. Pro Probanden leiteten wir jeweils 20 CSP Aufzeichnungen ab.

4.3 Bestimmung der ipsilateralen Innervationsstille (ISP)

Die Dauer der ISP bildet die inhibitorischen kortiko-kortikalen Mechanismen zwischen den M1 Arealen beider Hemisphären ab und wurde vom maximal kontrahierten linken 1. Musculus interosseus dosalis der linken/ betroffenen Hand abgeleitet, nachdem mit 150 % der Ruheschwelle über dem linken/ kontraläsionellen M1 Handareal mit 1 Hz und einem Interstimulusintervall von 5 sec stimuliert wurde. *Meyer B U et al., 1995*. Auch hier benutzten wir wieder ein Kraftdynamometer unter visueller Monitorkontrolle. Die ISP Dauer wurde anhand rektifizierter EMG Aufnahmen ausgemessen. Von jedem Probanden erhielten wir 20 ISP Ableitungen.

CSP und ISP Dauer wurde berechnet und der Durchschnittswert ermittelt.

4.4 Testung der Handfunktion

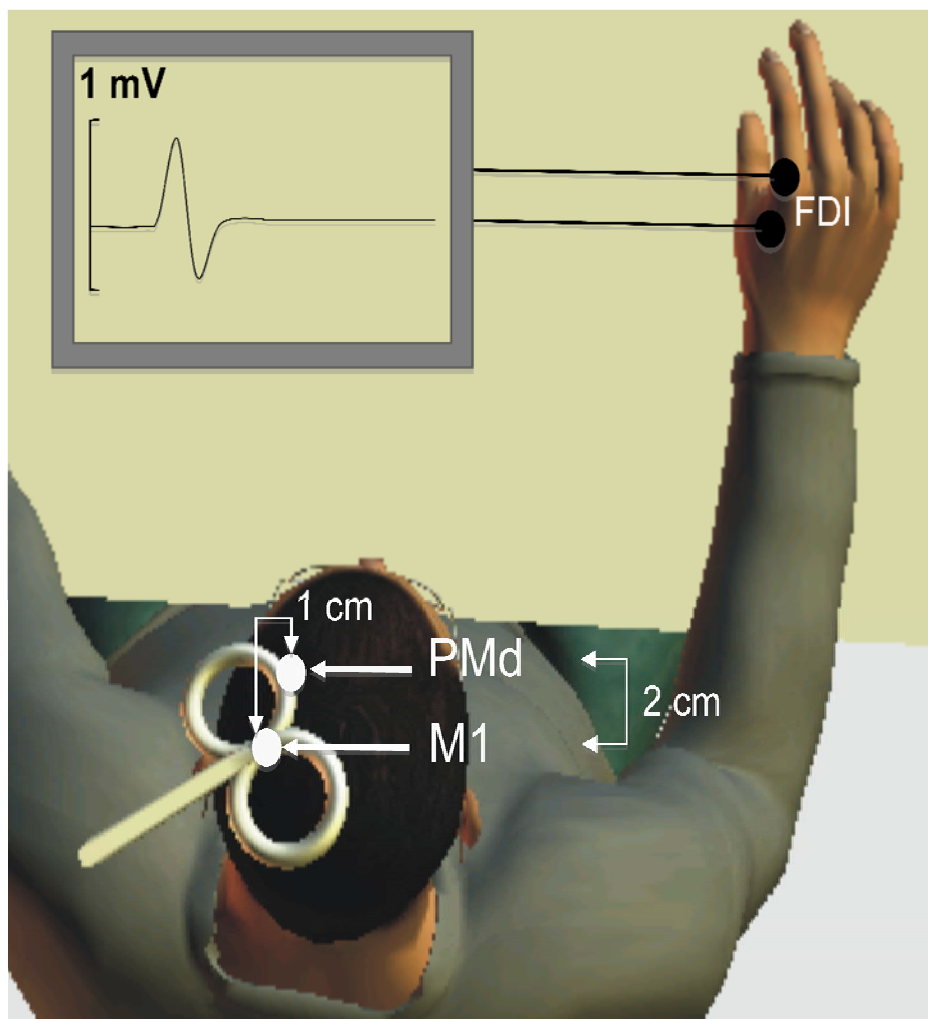
Zur Einschätzung der Handfunktion benutzten wir den Jebsen Taylor Test (JTT). *Jebsen R H et al., 1969*. Wir führten den Jebsen Taylor Test an der Baseline Messung zweimal mit beiden Händen mit jedem Probanden durch, um Lerneffekte zu

verhindern. Alle Probanden führten dann den Jebsen-Taylor Test mit beiden Händen an der Baseline nach Ermittlung der MEP, CSP und ISP und nach der rTMS Applikation und der erneuten Ableitung von MEP, CSP und ISP durch. Die Zeiten wurden mit einer Stoppuhr gemessen und ein Durchschnittswert für jeden der 6 Durchführungen ermittelt.

4.5 Durchführung der 1 Hz rTMS

15 rechtshändige Schlaganfallpatienten mit durch einen Schlaganfall verschlechterte Geschicklichkeit einer Hand und 15 rechtshändige gesunde Probanden nahmen jeweils an einer Sitzung teil, bei der eine 15 minütige Stimulation mit 1 Hz rTMS mit 900 Pulsen und 110% der Ruhereizschwelle über dem kontraläsionellen prämotorischen Kortex verabreicht wurde. Gesunde Probanden erhielten 1 Hz rTMS über dem linken dorsalen prämotorischen Kortex. Die Probanden wurden mit den Händen auf dem Schoß in einen bequemen Stuhl gesetzt. Sie trugen Ohrstöpsel um ein akustisches Feedback zu vermeiden. Um während der Durchführung ein visuelles Feedback zu vermeiden trugen sie eine Augenbinde. Die Stimulation erfolgte mittels einer achtförmigen 70 mm Spule und eines Magstim Super Rapid Stimulators (Magstim Company, Dyfed, UK). Die elektromyographische Aktivität wurde mittels Silber-Silber-Chlorid Elektroden in Muskelbauchtechnik auf der Haut über dem Musculus interosseus dorsalis 1 der kontralateralen/ rechten Hand abgeleitet. Für die Anwendung der rTMS wurde die achtförmige Spule 2 cm anterior und 1 cm des vorher ausgemessenen M1 Handareals tangential in posterior-anteriorer Ebene über dem linken/ kontraläsionellen dorsalen prämotorischen Kortex aufgelegt, wobei der Handgriff der Spule nach außen zeigte. Die rTMS über dem kontraläsionellen prämotorischen Kortex hatte eine Frequenz von 1 Hz, mit 900 Pulsen und dauerte jeweils 15 Minuten. Sie hatte eine Intensität von 110 % der motorischen Ruheschwelle. Abb. 22, Seite 83 zeigte eine schematische Darstellung der Versuchsanordnung. Bösl K et al., 2012.

Abb. 22): Schematische Darstellung der Versuchsanordnung



5 STATISTISCHE METHODEN:

5.1 Varianzanalyse

Wir errechneten für jeden Probanden Durchschnittswerte für die untersuchten Parameter (MEP, CSP, ISP, JTT). Nach der Verifizierung der normalen Verteilung der Homogenität der Varianz führten wir für jeden erfassten Parameter (MEP, CSP, ISP, JTT) eine ANOVA (analysis of variance, univariate Varianzanalyse) mit Messwiederholung für folgende Faktoren durch:

Jebsen Taylor Test mit den Faktoren:

„Gruppe“ (Ebenen: Gesunde Kontrollen und Schlaganfallpatienten); „Hand“ (Ebenen: rechte/ betroffene Hand und linke/ nicht betroffene Hand) und „Zeit“ (Ebenen: Baseline und nach der rTMS Intervention).

Für die Parameter MEP Größe, CSP Dauer und ISP Dauer führten wir eine ANOVA mit Meßwiederholung mit folgenden Faktoren durch:

„Gruppe“ (Ebenen: Gesunde Kontrollen und Schlaganfallpatienten), „Zeit“ (Ebenen: Baseline und nach rTMS Intervention).

Paarweise Post-hoc Vergleiche zwischen den Bedingungen wurden mittels T-Test durchgeführt.

Ein p-Wert von 0,05 wurde als signifikant eingeschätzt, nachdem wir eine Korrektur nach Bonferroni für multiple Vergleiche durchgeführt hatten. *Bösl K et al. 2012*

5.2 Korrelationsanalyse:

Wir benutzten die Korrelationstest nach Pearson und untersuchten auf diese Weise die Korrelation zwischen der Veränderung der Handfunktion der jeweiligen Hand (Ergebnisse des Jebsen Taylortests) und den Veränderungen der MEP Größe, der CSP und ISP Dauer bei gesunden Probanden und bei Schlaganfallpatienten. *Bösl K et al. 2012*

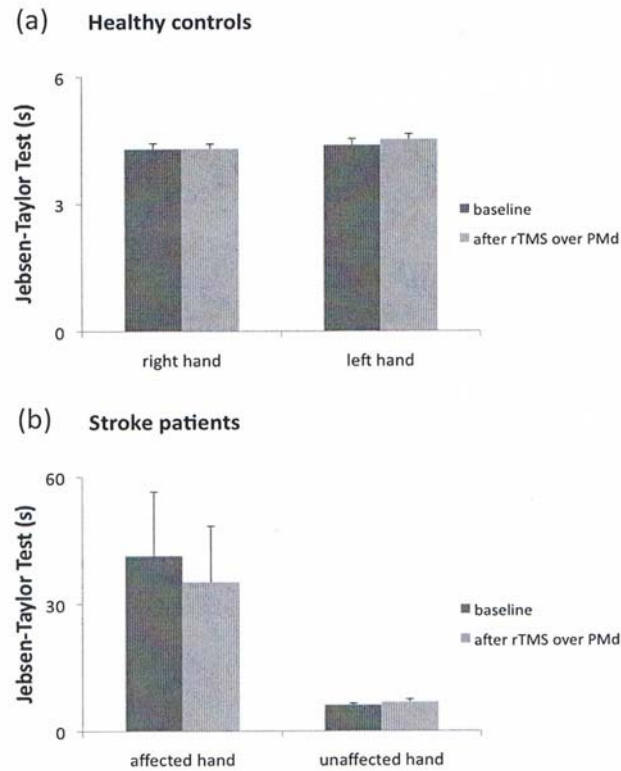
6 ERGEBNISSE

6.1 Handfunktion

Die Teilnehmer haben die Intervention gut vertragen und es kam zu keinen Nebenwirkungen.

Folgende Abbildung 23) zeigt die Änderungen der motorischen Handfunktion beider Hände von gesunden Probanden und Schlaganfallpatienten als Durchschnittsgruppenwerte vor (Baseline) und nach der rTMS Applikation über dem kontraläsionellen/ linken PMd.

Abb. 23): Balkendiagramme der Ergebnisse des JTT vor und nach Intervention. Bösl K et al., 2012



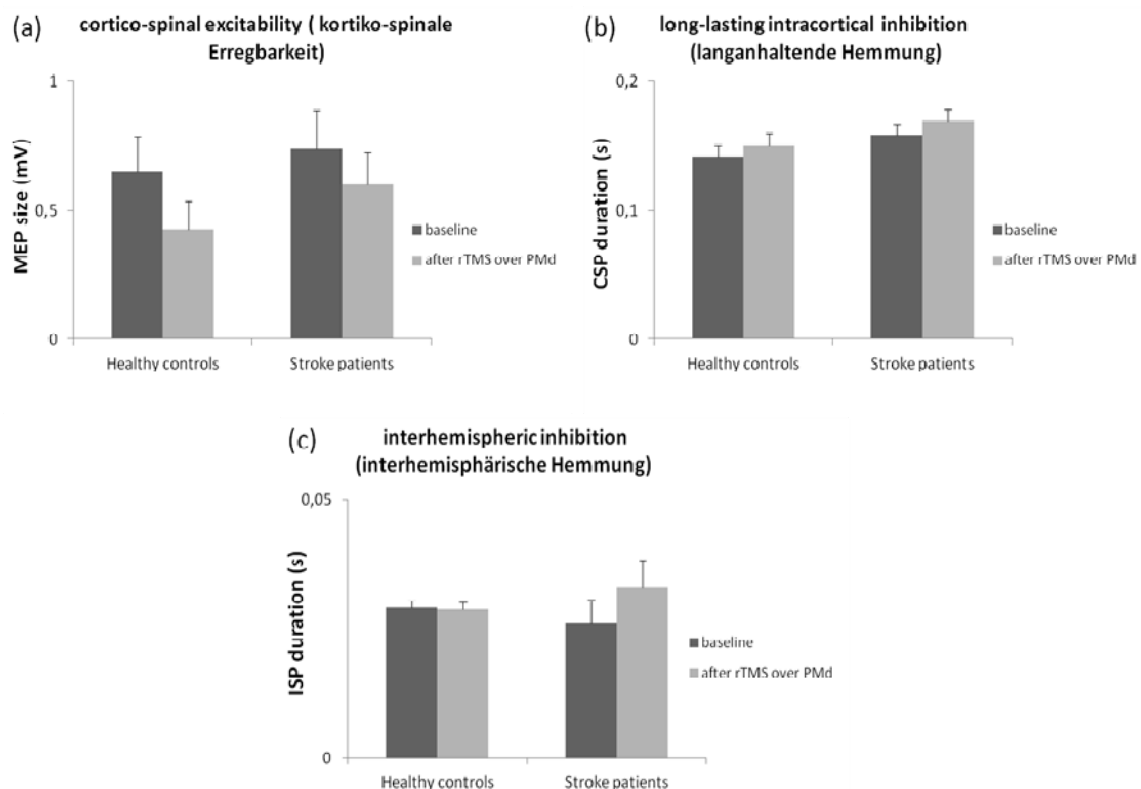
Bei Gesunden bewirkte die 1 Hz rTMS über dem linken/ kontraläsionellen PMd keine Änderung der motorischen Handfunktion der jeweiligen Hand. Bei Schlaganfallpatienten verbesserte die Intervention mit 1 Hz rTMS über dem linken/ kontraläsionellen Kortex die Funktionsfähigkeit der betroffenen, aber nicht der nicht betroffenen Hand. („Gruppe“ : $F_{1,14} = 5,7$; $P < 0,05$; „Hand“ : $F_{1,14} = 4,9$; $P < 0,05$; „Gruppe“ x „Hand“ : $F_{1,14} = 4,8$; $P < 0,05$; „Gruppe“ x „Hand“ x „Zeit“ : $F_{1,14} = 4,3$; $P < 0,05$ für jeden post-hoc Vergleich; keine signifikanten Effekte für „Zeit“ oder

andere Interaktionen zwischen jedem Faktor. Die Ergebnisse sind in Abbildung 23, Seite 85, zusammengefaßt.

6.2 Elektrophysiologie

6.2.1 Veränderungen der cortico-spinalen Erregbarkeit (MEP), der langanhaltenden Hemmung (CSP) und der interhemisphärischen Hemmung (ISP).

Abb. 24): Diese Abbildung faßt die Durchschnittsgruppenwerte der kortiko-spinalen Erregbarkeit, (erfaßt durch die MEP Größe), die Durchschnittsgruppenwerte der langanhaltenden Hemmung, (erfaßt durch die CSP Dauer) und die Durchschnittsgruppenwerte der interhemisphärischen Hemmung, (erfaßt durch die ISP Dauer) vom linken/ kontraläsionellen zum rechten/ ipsiläsionellen M1, an der Baseline und nach 1 Hz rTMS über dem linken/ kontraläsionellen prämotorischen Kortex von gesunden Probanden und Schlaganfallpatienten zusammen. Bösl K et al., 2012



6.2.2 MEP (*motorisch evozierte Potentiale*)

Sowohl bei gesunden Probanden, als auch bei Schlaganfallpatienten nahm die Größe der MEP, welche von der rechten/ nicht betroffenen Hand abgeleitet wurden nach der Intervention mit 1 Hz rTMS über dem linken/ kontraläsionellen prämotorischen Kortex ab. („Zeit“: $F_{1,14} = 6,1$; $P < 0,05$; keine signifikanten Effekte für „Gruppe“; „Hand“ oder Interaktionen zwischen jedem Faktor; $P < 0,05$ für jeden post-hoc Vergleich).

6.2.3 CSP

Die CSP Dauer, abgeleitet von der der rechten/ nicht betroffenen Hand nahm nach der 1 Hz rTMS Intervention über dem linken/ kontraläsionellen prämotorischen Kortex sowohl bei gesunden Probanden, als auch bei Schlaganfallpatienten signifikant zu. („Zeit“: $F_{1,14} = 5,9$; $P < 0,05$; keine signifikanten Effekte für „Gruppe“; „Hand“ oder Interaktionen zwischen jedem Faktor; $P < 0,05$ für jeden post-hoc Vergleich). Das bedeutet, dass die kortiko-spinale Erregbarkeit des linken/ kontraläsionellen M1 nach der Inhibition des linken/ kontraläsionellen PMd abnahm und gleichzeitig die langanhaltende Hemmung des linken/ kontraläsionellen M1 zunahm. Bösl K *et al.*, 2012

6.2.4 ISP

Die Dauer der ISP zeigte bei Schlaganfallpatienten einen gewissen Trend zur Zunahme nach 1 Hz rTMS über dem linken/ kontraläsionellen PMd, nicht jedoch bei gesunden Probanden. Statistisch änderte eine 1 Hz rTMS Intervention über dem linken/ kontraläsionellen PMd die Dauer der ISP nicht signifikant (keine signifikanten Effekte von „Gruppe“; „Hand“, „Zeit“ oder deren Interaktionen). Das bedeutet, dass

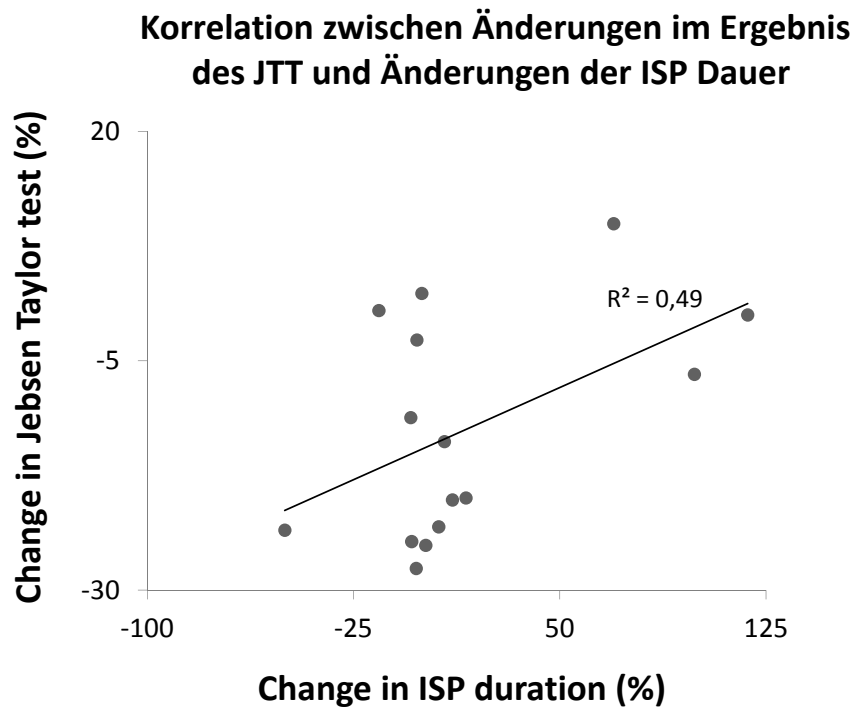
die Hemmung des linken/ kontraläsionellen prämotorischen Kortex (PMd) die interhemisphärische Hemmung vom linken/ kontraläsionellen M1 zum rechten/ ipsiläsionellen M1 nicht signifikant verändert hat. Bösl K et al., 2012

6.3 Korrelation zwischen Veränderung der motorischen Funktion und Veränderungen der kortiko-spinalen Erregbarkeit und der langanhaltenden Hemmung

Bei gesunden Probanden fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen applizierter rTMS über dem linken PMd und der kortiko-spinalen Erregbarkeit des linken M1 (Größe des MEP), der langanhaltenden Hemmung des linken M1 (CSP Dauer) oder der interhemisphärischen Hemmung vom linken zum rechten M1 (ISP Dauer) und Veränderungen der JTT Ergebnisse von beiden Händen.

Bei Schlaganfallpatienten fanden sich ebenfalls keine signifikanten Korrelationen zwischen applizierter rTMS über dem linken kontraläsionellen PMd und der kortiko-spinalen Erregbarkeit des linken/ kontraläsionellen M1 (MEP Größe) oder der langanhaltenden Hemmung des kontraläsionellen M1 (CSP) oder den Veränderungen der JTT Ergebnisse. Es fand sich jedoch, eine signifikante Korrelation zwischen Veränderungen der interhemisphärischen Hemmung (ISP Dauer) vom kontraläsionellen zum ipsiläsionellen M1 und der Veränderungen der JTT Ergebnisse der betroffenen Hand, ($R^2 = 0,490$; $P < 0,01$) jedoch nicht der nicht betroffenen Hand. (Siehe Abb. 25, Seite 90) Bösl K et al., 2012

Abb. 25): Diese Abbildung zeigt die prozentualen individuellen Durchschnittswerte der Veränderung der interhemisphärischen Hemmung, (ISP Dauer, vom kontraläsionellen zum ipsiläsionellen M1) versus die individuellen Durchschnittswerte der Veränderungen des JTT score der betroffenen Hand bei Schlaganfallpatienten. Bösl K et al., 2012



7 DISKUSSION

7.1 Veränderungen der klinischen Parameter

Die Grundlage dieser Studie basiert auf der gut dokumentierten funktionalen Konnektivität zwischen PMd und M1 der jeweiligen Hemisphäre und dem Konzept der interhemisphärischen Kompetition nach Schlaganfall. Innerhalb eines

wissenschaftlich fundierten theoretischen Gerüstes und durch Kombination verschiedener beschriebener Theorien stellten wir die Hypothese auf, dass die Hemmung des kontraläsionellen PMd (mittels 1 Hz rTMS) eine Verminderung der kortiko-spinalen Erregbarkeit des kontraläsionellen M1 bewirken, sowie eine Steigerung der langanhaltenden kortikalen Hemmung des kontraläsionellen M1 und eine Reduktion der interhemisphärischen Hemmung vom kontraläsionellen M1 zum ipsiläsionellen M1 und zu gleicher Zeit die motorische Funktion der betroffenen Hand bei Schlaganfall verbessern würde. Wir stellten fest, dass die Intervention mit 1 Hz rTMS über dem kontraläsionellen PMd bei Schlaganfallpatienten und bei gesunden Probanden eine Verminderung der kortiko-spinalen Erregbarkeit des kontraläsionellen M1, eine Zunahme der langanhaltenden Hemmung des kontraläsionellen M1 und keine signifikante Veränderung der interhemisphärischen Hemmung vom kontraläsionellen M1 zum ipsiläsionellen M1 bewirkte. Zudem zeigte sich eine Besserung der motorischen Handfunktion bei Schlaganfallpatienten. Bei gesunden Probanden fand sich keine Änderung der Handfunktion. In Studien von *Gilio F et al. und Pal P K, 2005* verursachte eine Serie von 900 Impulsen oberhalb der Ruheschwelle mit 1 Hz rTMS über M1 bei Gesunden eine Verminderung der interhemisphärischen Hemmung vom stimulierten M1 zum kontralateralen M1. *Gilio F et al., 2003. Pal P K et al., 2005.* In einer Doppelblindstudie von *Takeuchi N et al. 2012*, erhielten Patienten nach Schlaganfall (Infarkt über 6 Monate alt) mit eingeschränkter motorischer Handfunktion eine inhibitorische 1 Hz rTMS mit 90 % RMT über dem kontraläsionellen M1. Dadurch kam es zu einer Reduzierung der MEP Amplitude des kontraläsionellen M1 und zu einer Reduktion der interhemisphärischen Hemmung (von der kontraläsionellen Hemisphäre auf die ipsiläsionellen Hemisphäre) und zu einer sofortigen Verbesserung der Greiffunktionen der betroffenen Hand. In unserer Studie fand sich nach inhibierender 1 Hz Intervention über dem kontraläsionellen PMd eher eine leichte Tendenz zur Zunahme der ISP bei Patienten, statistisch jedoch weder bei Gesunden noch bei Patienten eine relevante Änderung der ISP. Bei Pat. zeigte sich jedoch eine Verbesserung der Handfunktion im Jebsen Taylor Test. *Bösl K et al., 2012.* Die Ursache der Verbesserung der motorischen Handfunktion bleibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt unklar. Denkbar sind direkte, durch

unsere Messung nicht erfasste transkallose Verbindungen zwischen den PMd der beiden Hemisphären und/ oder eine Reduktion der interhemisphärischen Hemmung, die durch uns nicht erfasst wurde, da sie nicht durch M1 vermittelt wird.

7.2 Veränderungen der elektrophysiologischen Parameter :

7.2.1 Effekte der Hemmung des PMd auf kortiko-spinale Erregbarkeit, langanhaltenden Hemmung und interhemisphärische Hemmung

Unsere Beobachtung, dass die Applikation von 900 Pulsen 1 Hz rTMS mit einer Intensität von 110% über der individuellen motorischen Ruheschwelle über dem linken PMd bei Gesunden die Erregbarkeit des linken M1 vermindert (ermittelt durch die Veränderung der Größe der MEP), die langanhaltende kortikale Hemmung des linken kontraläsionellen M1 verstärkt (ermittelt durch die Veränderung der CSP Dauer), bestätigt vorangegangene Studienergebnisse. In einer Studie von *Gilio F et al., 2003* konnte gezeigt werden, dass 1 Hz rTMS über dem PMd bei Gesunden die MEP Größe reduzierte und die vom ipsilateralen M1 abgeleitete CSP Dauer verlängerte, während eine 5 Hz rTMS über dem PMd die MEP Größe vergrößerte und die vom ipsilateralen M1 abgeleitete CSP Dauer verringerte. *Gilio F et al., 2003*. Unsere Ergebnisse stützen die Annahme, dass der PMd und der M1 innerhalb einer Hemisphäre funktionell eng miteinander verbunden sind und dass eine rTMS über PMd die kortikale Erregbarkeit des ipsilateralen M1 modelliert.

7.2.2 Aussage zur intrakortikalen Konnektivität:

Es gibt gute Belege für die Existenz inhibitorischer und fazilitierender interhemisphärischer Interaktionen zwischen PMd und kontralateralem M1 aus Doppelpuls TMS Experimenten. *Bäumer T et al., 2006. 85, Mochizuki H et al., 2004*. Unsere Annahme beruht auf der funktionellen Konnektivität von PMd und M1. *Davare M et al., 2011*. Die Hemmung des linken/ kontraläsionellen PMd würde die Erregbarkeit des linken/ kontraläsionellen M1 reduzieren und gleichzeitig die

interhemisphärische Hemmung vom linken zum rechten M1 verringern. Wir fanden jedoch keine signifikante Änderung der ISP Dauer bei Gesunden und bei Patienten. Eine mögliche Ursache eines fehlenden Effektes von prämotorischer Inhibition auf die ISP Dauer könnten unterschiedliche funktionelle-anatomische Wege, welche die inhibitorischen interhemisphärischen Interaktionen zwischen M1 und PMd leiten sein. Während es allgemein anerkannt ist, dass es spärliche aber direkte homotope (und heterotope) Verbindungen zwischen den M1 beider Hemisphären gibt, sind direkte homotope oder heterotope kallosale Verbindungen zwischen den PMd beider Hemisphären wesentlich weniger erforscht. *Chouinard PA, Paus T, 2006. Meyer B U et al. 1995. Marconi B et al., 2003.* Konsequenterweise könnte der modulatorische Effekt der 1 Hz rTMS Applikation über dem PMd auf den kontralateralen M1 durch transkallosale Fasertrakte vermittelt werden, welche nicht zuverlässig durch die Messung der ISP untersucht werden können. *Rothwell J C, 2011.* Einen anderen Grund für den fehlenden Effekt prämotorischer rTMS auf die ISP könnten unterschiedliche Effekte der 1 Hz rTMS auf die frühe oder späte Phase der interhemisphärischen Hemmung haben. *Gilio F et al., 2003.* Die ISP mißt die spätere Phase der interhemisphärischen Hemmung, und es wurde gezeigt, dass 1 Hz rTMS über M1 einen spezifischen Effekt auf die frühe Phase der interhemisphärischen Hemmung hat. *37, Gilio F et al., 2003. Bösl K et al., 2012.*

Wir zeigten erstmalig, dass 900 Impulse einer überschwellig 1 Hz rTMS über dem kontraläsionellen PMd eine verminderte Erregbarkeit des kontraläsionellen M1 und eine Zunahme der langanhaltenden Hemmung des kontraläsionellen M1 nach Schlaganfall hervorruft. Die modulierenden Effekte der Hemmung des kontraläsionellen PMd auf die Erregbarkeit des kontraläsionellen motorischen Kortex ähnelten denen der gesunden Probanden. Innerhalb des Konzeptes der interhemisphärischen Kompetition war die Vermutung, dass eine verminderte Erregbarkeit des kontraläsionellen M1, hervorgerufen durch die Hemmung des kontraläsionellen PMd, den ipsiläsionellen M1 von den hemmenden Einflüssen des kontraläsionellen M1 loskoppeln würde. Dieses sollte weiterhin getestet werden, in dem die ISP vor und nach der Stimulation des kontraläsionellen M1 bestimmt wird. Es fand sich, wie auch immer, eine nicht signifikante Tendenz für eine Zunahme der

Hemmung vom kontraläsionellen zum ipsiläsionellen M1 nach 1 Hz rTMS über dem kontraläsionellen PMd. Ähnlich den Überlegungen bei gesunden Probanden beruht dies möglicherweise auf einer selektiven Wirksamkeit der 1 Hz rTMS, nämlich auf die frühe, jedoch nicht die späte Phase der interhemisphärischen Hemmung zwischen beiden M1 und/ oder zwischen PMd und M1 (die homotope interhemisphärische Konnektivität betreffend). *Rothwell J C, 2011. Marconi B et al., 2003. Bösl K et al., 2012.*

7.2.3 Effekte durch Hemmung des PMd auf die motorische Handfunktion:

Bei gesunden Probanden zeigten die Zeiten des Jebsen Taylor Tests keinerlei Änderung für beide Hände nachdem der linke PMd mittel 1 Hz rTMS gehemmt worden war. In zwei vorangegangenen Studien bei gesunden Probanden hatte eine Hemmung des M1 mit 1 Hz rTMS (600 Impulse mit einer Intensität von 90-100 % über der Ruheschwelle) eine Verbesserung der ipsilateralen Handleistung in einer Tastdrückaufgabe, einer Aufgabe mit einzelnen Finger- und Handbewegungen und einer Aufgabe mit Greifbewegungen bewirkt. *Kobayashi M et al., 2004.* Dieser Effekt zeigte sich deutlich nach Stimulation (Hemmung) jeder Hemisphäre, war aber umso deutlicher, wenn der dominante (linke) M1 stimuliert wurde. Dieses deutet daraufhin, dass die hemmenden interhemisphärischen Interaktionen, die von der dominanten Hemisphäre stammen, stärker sind, als die von der nicht dominanten Hemisphäre. *Ziemann U, Hallet M, 2001.* Unsere Ergebnisse erweitern diese Daten, indem sie zeigen, dass die Hemmung des linken PMd nicht wirkungsvoll genug zu sein scheint, um die motorische Leistungsfähigkeit von beiden Händen zu verändern. Das Konzept der interhemisphärischen Kompetition nach Schlaganfall deutet an, dass die Reduktion der Erregbarkeit und der neuralen Aktivität des kontraläsionellen M1 dabei hilft die motorische Funktion und/ oder die Erholung der betroffenen Hand nach Schlaganfall zu verbessern. *Dimyan M A, Cohen L G, 2001. Nowak D A et al., 2009.* Tatsächlich bevorzugt die „constrained induced movement therapy“ (CIMT, Taubsches Training) diesen Ansatz; sie unterdrückt die Aktivität innerhalb der kontraläsionellen motorischen Areale, indem sie den nicht betroffenen Arm immobilisiert. Dieses

verursacht eine Reduktion der Erregbarkeit innerhalb des kontraläsionellen M1 und reduziert die transkallosale Hemmung vom kontraläsionellen zum ipsiläsionellen M1. *Liepert J et al., 2000. Bösl K et al., 2012.*

Bei Schlaganfallpatienten verursachte eine Hemmung des kontraläsionellen PMd eine Verkürzung der JTT-Leistungszeiten, jedoch nur für die betroffene Hand. 1 Hz rTMS über dem kontraläsionellen M1 verbessert die motorische Funktion der betroffenen Hand nach Schlaganfall. *Takeuchi N et al., 2005. Fregni F et al., 2006. Nowak D A et al., 2008.* Wir zeigen, zum ersten Mal, dass 1 Hz rTMS über dem kontraläsionellen PMd einen ähnlichen Effekt bewirkt. Diese Ergebnisse widersprechen den Ergebnissen einer Reihe vorangegangener Studien, welche eine unterstützende Rolle des kontraläsionellen PMd in der Erholung der motorischen Funktion nach Schlaganfall favorisieren. *Bestmann S et al., 2010. Johansen-Berg H et al., 2002.* Diese unterstützende Rolle des kontraläsionellen PMd könnte durch die reziproken Verbindungen des PMd mit ipsilateralen und kontralateralen motorischen Arealen, inklusive des M1, vermittelt werden. *Bäumer T et al., 2006. Mochizuki H et al., 2004. Marconi B et al., 2003.* Eine kürzlich durchgeführte Studie, welche eine Kombination von fMRT und Doppelpuls-TMS benutzte, konnte zeigen, dass die neurale Aktivität des kontraläsionellen PMd und seine fazilitierenden Einflüsse auf den ipsiläsionellen M1 während einer Handgreifaufgabe der betroffenen Hand bei Schlaganfallpatienten mit schwerer behinderter Handfunktion stärker war als bei weniger schwer betroffener Funktionseinschränkung. *Bestmann S et al., 2010.* In einer anderen Gruppe von Schlaganfallpatienten bewirkte ein einzelner überschwelliger TMS Impuls (120 % der motorischen Ruheschwelle) über dem kontraläsionellen PMd verlangsamte Reaktionszeiten einer einfachen Reaktionszeitaufgabe der betroffenen Hand. *Johansen-Berg H et al., 2002.* Die Verlängerung der Reaktionszeiten der betroffenen Hand nach Stimulation des kontraläsionellen PMd war signifikant und korrelierte mit dem Grad der motorischen Handbehinderung. Diese Resultate legen nahe, dass die Rolle des kontraläsionellen PMd für die Unterstützung der motorischen Funktion der betroffenen Hand, bei stärker behinderten Patienten offensichtlicher ist als bei weniger stark betroffenen Patienten. In unserer Studie untersuchten wir Schlaganfallpatienten mit milden bis mäßigen motorischen Defiziten einer Hand. Wir beobachteten, dass

eine Hemmung der neuralen Prozessierung des kontraläsionellen PMd die motorische Funktion der betroffenen Hand eher verbesserte als verschlechterte. Faßt man unsere und frühere Daten zusammen könnte man hypothetisieren, dass der kontraläsionelle PMd einen differenzierten Einfluss auf die ipsiläsionellen motorischen Areale nach Schlaganfall ausübt, je nach Ausmaß des funktionellen motorischen Handicaps. Bei schwer behinderten Schlaganfallpatienten weist der kontraläsionelle PMd einen verstärkt fazilitierenden Effekt in Richtung des ipsiläsionellen M1 aus, was möglicherweise die motorische Leistung der betroffenen Hand erleichtert. *Bestmann S et al., 2010. Johansen-Berg H et al., 2002.* Bei mild bis mäßig behinderten Schlaganfallpatienten könnte der kontraläsionelle PMd einen maladaptiven Einfluß auf ipsiläsionelle motorische Areale entwickeln. Die Durchbrechung neuraler Prozesse im kontraläsionellen PMd durch inhibitorische rTMS könnte die motorische Handfunktion bei diesen Schlaganfallpatienten verbessern. Letztere Interpretation wird stark von einer kürzlichen fMRT Studie unterstützt, die zeigte, dass eine erhöhte neurale Aktivität innerhalb des kontraläsionellen PMd signifikant mit der Wirkung auf die Verbesserung der motorischen Funktion der betroffenen Hand nach 1 Hz rTMS über dem kontraläsionellen M1 korreliert. *Nowak D A et al., 2008. Murase N et al. 2004. Bösl K et al., 2012.*

7.3 Korrelation zwischen neurophysiologischen Messungen und rTMS induzierten Änderungen der motorischen Handfunktion:

Änderungen der JTT-Leistungszeiten der betroffenen Hand nach 1 Hz rTMS über dem kontraläsionellen PMd waren signifikant korreliert mit Änderungen der ISP Dauer z. B. der interhemisphärischen Hemmung, ausgehend von dem kontraläsionellen zum ipsiläsionellen M1 bei Schlaganfallpatienten. Je stärker die Hemmung des kontraläsionellen zum ipsiläsionellen M1 war, desto schlechter war die motorische Handleistung der betroffenen Hand. Diese Beobachtung unterstützt das Konzept der interhemisphärischen Kompetition nach Schlaganfall. *Nowak D A et al., 2009. Bösl K et al., 2012.*

8 SCHLUSSFOLGERUNGEN

1 Hz rTMS über dem dorsalen prämotorischen Kortex verursachte eine signifikante Reduktion der kortico-spinalen Erregbarkeit des kontraläsionellen/ linken primär motorischen Kortex und erhöhte die langandauernden Inhibition des kontraläsionellen/ linken primärmotorischen Kortex und zwar sowohl bei Schlaganfall-Patienten, als auch bei Gesunden. Die interhemisphärische Hemmung (interhemispheric inhibition) vom kontraläsionellen/ linken primären motorischen Kortex zum ipsiläsionellen/ rechten primär motorischen Kortex wurde hingegen von der prämotorischen 1 Hz rTMS nicht signifikant beeinflusst, und zwar sowohl bei Schlaganfallpatienten, also auch bei gesunden Probanden.

Die Hemmung des kontraläsionellen dorsalen prämotorischen Kortex vermindert die Erregbarkeit, steigert die lang andauernde Hemmung des kontraläsionellen primär-motorischen Kortex und verbessert gleichzeitig die motorischen Funktionen und die Geschicklichkeit der betroffenen Hand nach Schlaganfall.

Innerhalb des Konzeptes der interhemisphärischen Kompetition nach Schlaganfall ist die Verminderung der Erregbarkeit innerhalb des kontraläsionellen PMd mittels 1 Hz rTMS eine sichere und effektive Methode, um die Erregbarkeit des kontraläsionellen M1 zu reduzieren, die langanhaltende Hemmung des kontraläsionellen M1 zu vermindern und die motorische Funktion der betroffenen Hand nach Schlaganfall zu verbessern. Die Verhaltenseffekte von rTMS über dem kontraläsionellen PMd resultieren aus einer Modulation der funktionalen Konnektivität innerhalb der motorischen Areale der stimulierten Hemisphäre und zwischen beiden Hemisphären. Damit erscheint dieses Verfahren einsetzbar in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall, insbesondere bei prognostisch ungünstig eingeschätzten und länger zurückliegenden ischämischen Ereignissen. Wir benötigen nun longitudinale Studien über größere Patientenkollektive, um diese Ergebnisse zu bestätigen und die Dauer der rTMS Wirkungen auf die Erregbarkeit und Konnektivität motorischer Areale und die Verhaltensänderung zu bestätigen. Bösl K et al., 2012. Auch benötigen wir weitere Studien um die Ursache der Funktionsverbesserung

der betroffenen Hand bei Schlaganfallpatienten nach rTMS über dem kontraläsionellen PMd zu untersuchen, bzw. Untersuchungen, die auch die späte Phase der ISP erfassen und mögliche bisher nicht erfaßte direkte transkallosale Verbindungen zwischen den Hemisphären.

9 SUMMARY

Inhibition of the contralesional dorsal premotor cortex to enhance motor function of the affected hand after stroke with 1 Hz rTMS

Since several years novel electrophysiological treatment strategies such as transcranial magnetic stimulation (rTMS) are under exploration in motor rehabilitation after stroke. *Nowak D A et al., 2009*. After stroke, enhanced activity and excitability within motor areas of the contralesional hemisphere for movements of the affected hand is a frequent finding. *Murase N et al., 2004*. Functional MRI studies showed a negative correlation between the degree of task-related activation in several regions of the contralesional hemisphere and the outcome in subacute stroke patients. *Nowak D A, Grefkes C, Fink G R, 2008; Ward N S et al., 2003*. Within the concept of interhemispheric competition enhanced inhibition from contralesional M1 is supposed to hamper motor processing and recovery of motor function within the ipsilesional motor network. *Nowak D A et al., 2009. Murase N et al., 2004*. Several independent proof-of principle studies have shown that inhibition of contralesional M1 by means of 1 Hz rTMS significantly reduces enhanced neural activity within motor areas of the contralesional hemisphere and at the same time improves motor function of the affected hand after stroke. *Murase N et al., 2004*. In humans neural connectivity between dorsal premotor cortex (PMd) and the primary motor cortex (M1) within one hemisphere is dense and most relevant for the control of hand movements. *Chouinard PA, Paus T, 2006*. Inhibition of PMd by 1 Hz rTMS causes a long-lasting reduction of excitability in ipsilateral M1. Assuming the concept of interhemispheric competition after stroke it appears reasonable to ask if 1 Hz rTMS over contralesional PMd produces a comparable enhancement of motor function of the affected hand after stroke as observed for 1 Hz rTMS over contralesional M1. In our study we tested if, compared to healthy control subjects, 1 Hz rTMS over the contralesional PMd influences cortico-spinal excitability (motor evoked potentials,

MEP size), long- lasting cortical inhibition of contralesional M1 (cortical silent period, CSP duration), interhemispheric inhibition from the contralesional M1 towards the

ipsilesional M1 (ipsilateral silent period, ISP duration), and motor function of the affected hand after stroke (Jebsen Taylor test, JTT).

Material and Methods:

We studied 15 healthy subjects with right hand preference and 14 patients with right hand preference with sensimotor impairment of one hand after first left or right middle artery (MCA) stroke. Patients and healthy controls received inhibitory (1Hz) rTMS over the left (healthy subjects) or contralesional PMd (patients) with 15 minutes stimulation, 900 pulses and 110% of the resting motor threshold. For stimulation we used a 70 –mm figure-of-eight coil and a Magstim Super Rapid stimulator (Magstim Company, Dyfed, UK). To test for changes in cortico-spinal excitability motor evoked potentials (MEP), cortical silent period (CSP) were obtained from the unaffected/ right hand. The ipsilateral silent period (ISP) was assessed from the affected left hand. For behavioral testing, each participant performed the Jebsen Taylor Test of hand function for both hands. All tests were performed prior to and after the intervention.

Results and Interpretation:

1 Hz rTMS over the dorsal premotor cortex caused a significant reduction in cortico-spinal excitability of the contralesional/left primary motor cortex and increased long-lasting intracortical inhibition of the contralesional/left primary motor cortex, both in patients and healthy controls. Interhemispheric inhibition from the left/ contralesional to the right/ipsilesional primary motor cortex was not significantly influenced by premotor rTMS both in healthy subjects and stroke patients. The function for the affected hand in stroke patients improved in the JTT whereas healthy subjects showed no changes in motor function.

10 ZUSAMMENFASSUNG

Hemmung des kontraläsionellen dorsalen prämotorischen Kortex zur Verbesserung der motorischen Funktion der betroffenen Hand nach Schlaganfall mit 1 Hz rTMS.

Nach Schlaganfällen zeigt sich häufig eine gesteigerte Aktivität und Erregbarkeit innerhalb motorischer Areale der kontraläsionellen Hemisphäre bei Bewegungen der betroffenen Hand. *Murase N et al., 2004*. In funktionellen MRT Studien konnte bei subakuten Schlaganfallpatienten gezeigt werden, dass eine negative Korrelation zwischen dem Grad der aufgabenbezogenen Aktivierung mehrerer Regionen der kontraläsionellen Hemisphäre und dem motorischen Outcome nach Schlaganfall besteht. *Nowak D A, Grefkes C, Fink G R, 2008; Ward N S et al., 2003*. Innerhalb des Konzeptes der inter-hemisphärischen Kompetition wird angenommen, dass es zu einer verstärkten Hemmung von Seiten des kontraläsionellen M1 kommt, welche die motorische Verarbeitung und Funktionserholung innerhalb des ipsiläsionellen Netzwerkes behindert. *Nowak et al., 2009. Murase N et al., 2004*. Mehrere unabhängige Machbarkeitsstudien erbrachten, dass eine Hemmung des kontraläsionellen M1 durch 1 Hz rTMS die neuronale Aktivität innerhalb motorischer Areale des kontraläsionellen Hemisphäre signifikant hemmt und zur gleichen Zeit die motorische Funktion der betroffenen Hand nach Schlaganfall verbessert. *Murase N et al., 2004*. Beim Menschen ist die neuronale Konnektivität zwischen dorsalem prämotorischen Kortex (PMd) und dem primär motorischen Kortex (M1) innerhalb einer Hemisphäre dicht und für die Kontrolle von Handbewegungen äußerst wichtig. *Chouinard P A, Paus T, 2006*. Die Hemmung des PMd durch 1 Hz rTMS löst eine lang anhaltende Verminderung der Erregbarkeit des ipsiläsionellen M1 aus. Das Konzept der interhemisphärischen Kompetition nach Schlaganfall zugrundelegend erscheint es sinnvoll zu fragen ob 1 Hz rTMS über dem kontraläsionellen PMd eine vergleichbare Steigerung der motorischen Funktion der betroffenen Hand nach Schlaganfall hervorrufen kann wie bei 1 Hz rTMS über dem kontraläsionellen M1 beobachtet wurde. In unserer Studie untersuchten wir ob 1 Hz rTMS über dem kontraläsionellen PMd die kortikospinale Erregbarkeit (motorisch evozierte Potentiale,

MEP), die langanhaltende kortikale Hemmung des kontraläsionellen M1 (kortikale Innervations-stille, CSP Dauer), die interhemisphärische Hemmung vom kontraläsionellen M1 zum ipsiläsionellen M1 (ipsilaterale Innervationsstille, ISP Dauer) und die motorische Hand-funktion der betroffenen Hand (Jebsen-Taylor Test, JTT) im Vergleich zu gesunden Kontrollen beeinflusst.

Material und Methoden:

Wir untersuchten 15 gesunde, rechtshändige Probanden und 14 rechtshändige Patienten mit einer sensomotorischen Beeinträchtigung einer Hand nach erstmaligem linken oder rechten Media-Infarkt. Sowohl Patienten, als auch gesunde Probanden erhielten eine hemmende 1 Hz rTMS über dem linken (Gesunde) oder kontraläsionellen PMd (Patienten) mittels einer 15 minütigen Stimulation mit 900 Pulsen und 110% der motorischen Ruheschwelle. Zur Stimulation benutzten wir eine achtförmige 70 mm Spule und einen Magstim Super Rapid Stimulator (Magstim Company, Dyfed, UK). Um die Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit zu untersuchen, leiteten wir die MEP und die CSP von der nicht betroffenen/rechten Hand ab. Die ISP wurde von der betroffenen/linken Hand abgeleitet. Alle Tests wurden vor und nach der Stimulation durchgeführt.

Ergebnisse und Interpretation:

1 Hz rTMS über dem dorsalen prämotorischen Kortex verursachte eine signifikante Verminderung der kortikospinalen Erregbarkeit des kontraläsionellen/linken primären motorischen Kortex und eine Zunahme der langanhaltenden intrakortikalen Hemmung des kontraläsionellen/linken primär motorischen Kortex sowohl bei gesunden Probanden, als auch bei Patienten. Die interhemisphärische Hemmung vom linken/kontraläsionellen Kortex zum rechten/ipsiläsionellen Kortex wurde bei gesunden Probanden und Patienten durch unsere prämotorische rTMS nicht beeinflusst. Die motorische Handfunktion für die betroffene Hand zeigte sich bei Patienten im JTT verbessert. Bei den gesunden Probanden zeigte sich kein Effekt.

11 LITERATURVERZEICHNIS

Mit dem Zeichen (**abstract**) werden Literaturangaben gekennzeichnet, bei denen nur eine Bearbeitung des Abstracts stattgefunden hat. Der vollständige Artikel stand selbst nicht zur Verfügung.

- 1) *Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg F P, Rehme A K , Karbe H, Fink G R, Nowak D A. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex on cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. Ann Neurol 2009, 66: 298-309*
- 2) *Baron J C, Cohen L G, Cramer S C, Dobkin B H, Johansen-Berg H, Loubinoux I, Marshall RvS, Ward NvS. Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the first international workshop on neuroimaging and stroke recovery. cerebrovasc Dis 2004; 18: 260-267*
- 3) *Bäumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell J, Siebner H R, Münchau A. Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. J.Physiol 2006; 857-868*
- 4) *Bäumer T, Münchau A, das TMS-Buch, Siebner H, Ziemann U, Kap. 18, Springer 2007, Seite 192-200*
- 5) *Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, Ruff C C, Teo J, Weiskopf N, Driver J, Rothwell J C, Ward N S. The role of the contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. J Neurosci 2010; 30:11926-11937*
- 6) *Bösl K, Lüdemann-Podubecka J, Maus S, Wiederer R, Ponfick M, Strik H, Nowak D A. Inhibition of the contralesional dorsal premotor cortex to enhance motor function of the affected hand after stroke, Neurologische Fachklinik Kipfenberg, Kipfenberg Germany, Dep. of Neurology, University Hospital, Philipps-University, Marburg, Germany, article under submission. 2012*

- 7) *Boroojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A. Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. J Neurol Sci 1996; 144: 160-70*
- 8) *Brott T, Marler J R, Olinger C P, Adams H P, Tomsick T, Barsan W G, Biller J, Eberle R, Hertzberg V, Walker M. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke.1989 Jul;20(7):864-70*
- 9) *Bütefisch C M, Dacis B C, Wise S P et al.. Mechanisms of use- dependent plasticity in human motor cortex. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97: 3661-3665 (abstract)*
- 10) *Bütefisch C M, Netz J, Wessling M, Seitz R J, Homberg V. Remote changes in cortical excitability after stroke. Brain.2003, 126:470-81*
- 11) *Bütefisch C M. Plasticity in the human cerebral cortex: lessons from the normal brain and from stroke. Neuroscientist. 2004 10: 163-173(abstract)*
- 12) *Bütefisch C M, Kleiser R, Müller K, Wittsack H J, Hömberg V, Seitz R J. Recruitment of contralesional motor cortex in stroke patients with recovery of hand function. Neurology 2005; 64:1067-1069 (abstract)*
- 13) *Capparoni P, Rolando L (1928) In: Profili bio-bibliografici di medici e naturalisti italiani dal secolo XV al secolo XVIII. Roma, Volume II*
- 14) *Carey J R, Kimberley T J, Lewis S M et al.. Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. Brain 2002; 125: 773-788*
- 15) *Chen R, Lozano A M, Ashby P (1999). Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Exp Brain Res 128: 539-542*
- 16) *Chollet F, DiPiero V, Wise R J, Brooks D J, Dolan R J, Frackowiak R S. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. Ann Neurol 1991; 29:63-71*

- 17) Chouinard P A, Leonard G, Paus T (2005). *Role of the primary motor and dorsal motor cortices in the anticipation of forces during object lifting. J Neurosci* 25: 2277-2284
- 18) Chouinard P A, Paus T. *The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. Neuroscientist* 2006; 12: 143-15
- 19) Civardi C, Cantello R, Asselman P, Rothwell J C (2001) *Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. Neuroimage* 14:1444-1453
- 20) Compta Y, Valls-Sole J, Valldeoriola F et al. (2006) *The silent period of the thenar muscles to contralateral and ipsilateral deep brain stimulation. Clin Neurophysiol* 117: 2512-252037
- 21) Cramer S C, Nelles G, Benson R R et al. *A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. Stroke* 1997; 28: 2518-2527
- 22) Dafotakis M, Grefkes C, Wang L, Fink G R, Nowak D A. *The Effects of 1 Hz rTMS over the hand area of M1 improves movement kinematics of the ipsilateral hand. Journal of neural transmission* 2008; 115 1269-1274
- 23) Dafotakis M, Grefkes C, Karbe H, Fink G R, Nowak D A. *Effects of rTMS on grip force control in subcortical stroke. Exp Neurol* 2008
- 24) Davare M, Andres M, Cosnard G, Thonnard J L & Olivier E (2006). *Dissociating the role of ventral and dorsal premotor cortex in precision grasping. Journal of Neuroscience*, 26, 2260-2268 (full article)
- 25) Davare M, Kraskov A, Rothwell J C, Lemon R. *Interactions between areas of the cortical grasping network, Current opinion in neurobiology* 2011, 21: 565-570
- 26) Dimyan M A, Cohen L G. *Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. Nat Rev Neurol* 2001; 7: 76-85

- 27) *Dromerick A W; Edwards D F, Warlow C P, Slatter J: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke.1989 Jun;20(6):828*
- 28) *Duus` Neurologisch-topische Diagnostik, Matthias Bähr, Michael Frotscher, 8. Auflage, Thieme 2003, Seitenangaben im Text*
- 29) *Ellaway P H, Davey N J, Maskill D W et al. (1998). Variability in the amplitude of skeletal muscle responses to magnetic stimulation of the motor cortex in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 109: 104-113*
- 30) *Faraday, Michael (1844). Experimental Researches in Electricity 2. ISBN 0-486-43505-9. See plate 4*
- 31) *Feigin V, Lawes C, Bennett D, Anderson C. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20 th century. Lancet Neurol 2003; 2: 43-53*
- 32) *Ferbert A, Priori A, Rothwell J C, Day B L, Colebatch J G, Marsden C D Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. J Physiol. 1992, 453:525-546*
- 33) *Folstein M F, Folstein S E, Mc Hugh P R, " Minimental state". A practical method for grading the cognitive state of patients fpr the clinician. J Psychiatr Res 1975 Nov; 12 (3): 189-198*
- 34) *Fregni F, Boggio P S, Valle A C, Rocha R R, Duarte J, Ferreira M J, Wagner T, Fecteau S, Rigonatti S P, Riberto M, Freedman S D, Pascual-Leone A. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. Stroke. 2006; 37: 2115-2122*
- 35) *Fritsch G, Hitzig E (1870) Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. Archiv Anat Physiol Wiss Med 37:300-332*

- 36) Fuhr P, Agostino R, Hallett M (1991). Spinal motor excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81: 257-262
- 37) George M S, Wassermann E M, Williams W A et al. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS improves mood in depression.) *Neuroreport* 6: 1853-1856.
- 38) Gerloff C, Bushara K, Sialer A, Wassermann E M, Chen R, Matsuoka T, Waldvogel D, Witternberg G F, Ishii K, Cohen L G, Hallett M. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 2006; 129: 791-808
- 39) Gerschlagel W, Siebner H R, Rothwell J C (2001) Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 57: 449-455
- 40) Gilio F, Rizzo V, Siebner H R, Rothwell J C. Effects of right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *J.Physiol* 2003; 551: 563-573
- 41) Graham Brown T, Sherrington C S (1912). On the instability of a cortical point. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 85: 250-277
- 42) Grefkes C, Nowak D A, Dafotakis M, Küst J, Karbe H, Fink G R. Cortical connectivity following subcortical stroke assessed with fMRI. *Ann Neurol* 2007; 62.
- 43) Grefkes C, Nowak D A, Eickhoff S B, Dafotakis M, Küst J, Karbe H, Finke G R, Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 2008a; 63: 236-246
- 44) Grefkes C, Eickhoff S B, Nowak D A et al.. Dynamic intra and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM. *Neuroimage* 2008b; 41: 1382-1394

- 45) Grefkes C, Nowak A D, Wang L E, Dafotakis M, Eickhoff S B, Fink G R.
Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling. Neuroimage 2010;50:233-242
- 46) Grefkes C, Fink G, *Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches. Brain 2011;134: 1264-1276*
- 47) Gualterotti T, Paterson A S (1945). *Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex. J Physiol 125:278-291*
- 48) He S Q, Dum R P, Strick P L. *Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. J Neurosci. 1993; 13: 952-980 (abstract)*
- 49) Hebb D O. *The organization of behavior. A neuropsychological theory. Erlbaum Books, Mahwah, N.J. 2002, ISBN 0-8058-4300-0 (Nachdruck der Ausgabe New York 1949)*
- 50) Hess C W, Mills K R, Murray N M (1986). *Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. Neurosci Lett 71:235-240. klassische Arbeit und erste Beobachtung der Fazilitierung der MEP Amplitude durch willkürliche Anspannung des Zielmuskels*
- 51) Hess C W, Mills K R, Murray N M (1987) *Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. J Physiol 388:397-419*
- 52) Hess C W, *Kapitel 1, das TMS- Buch, Siebner H, Ziemann U Springer Verlag 2007, Seite 4-14*
- 53) Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K, Nakahara H. *Central mechanisms of motor skill learning. Curr Opin Neurobiol 2002; 12: 217-222*

- 54) Hosp J A, Luft A R. *Cortical plasticity during motor learning and recovery after ischemic stroke. Neural Plasticity. 2011; 9 , 871296 (full article)*
- 55) Hsu W Y, Cheng C H, Liao K K, Lee I H, Lin Y Y. *Effects of repetitive transcranial stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta analysis. Stroke. 2012; 43 (7) : 1849-1857 (abstract)*
- 56) Hummel F, Cohen L G. *Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. Brain 2005, 128: 490-499*
- 57) Hummel F, Cohen L G, *Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? Lancet Neurol 2006;5:708-712*
- 58) Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M (1993). *Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. J Physiol 466:521-534*
- 59) Ivanco T L, Greenough WT. *Physiological consequences of morphologically detectable synaptic plasticity: potential uses for examining recovery following damage. Neuropharmacology. 2000; 39:765-776 (abstract)*
- 60) Jebsen R H, Taylor N, Trieschmann R B, Trotter M H, Howard L A. *An objective and standardized test of hand function. Arch phys med Rehabil 1969; 50:311-319*
- 61) Johansen-Berg H, Rushworth M F S, Bogdanovic, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews P M. *The role of the ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. PNAS 2002; 99:14518-14523*
- 62) Kaelin-Lang A, Cohen L G. *Enhancing the quality of studies using transcranial magnetic and electrical stimulation with a new computer-controlled system. Journal of NeuroscienceMethods. 2000;102:81–89.*

- 63) *Kaelin-Lang A, das TMS-Buch Siebner H, Ziemann U, Kapitel 5, Springer 2007, Seite 59-68,*
- 64) *Kiers L, Cros D, Chiappa K H, Fang J(1993) Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 89: 415-423*
- 65) *Kinsbourne M. Mechanisms of hemispheric interaction in man. In: Kinsbourne M, Smith WL, eds. Hemispheric disconnection and cerebral function. Springfield, IL:Thomas, 1974:260-285*
- 66) *Kobayashi M, Hutchinson S, Theoret H, Schlaug G, Pascual-Leone A. Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements. Neurology 2004; 62: 91-98*
- 67) *Koch G, Franca M, del Olmo M F, Cheeran B, Milton R, Alvarez S M et al. (1991). Time course of functional connectivity between dorsal premotor and contralateral motor cortex during movement selection. Journal of Neuroscience, 26, 7452-7459*
- 68) *Kraskov A, Dancause N, Quallo M M, Shepherd S, Lemon R N (2009) Corticospinal neurons in macaque ventral premotor cortex with mirror properties: a potential mechanism for action suppression? Neuron 64:922-930*
- 69) *Kraskov A, G. Prabhu, Quallo M M, Lemon R G, Brochier T (June 15 2011). Ventral premotor-motor cortex interactions in the Macaque monkey during grasp: response of single neurons to intracortical microstimulation. Sobell department of motor neuroscience and movement disorders, institute of neurology, ucl, London WC1N 3BG, United Kingdom: The Journal of Neuoscience, 31(24):8812-8821.*

- 70) Kumar S, Wagner C W, Frayne C et al.. Noninvasive brain stimulation may improve stroke-related dysphagia: a pilot study. *Stroke*. 2011; 42 (4) : 1035-1040
- 71) Lemon R N, Mantel G W, Muir R B (1986). Corticospinal facilitation of hand muscles during voluntary movement in the conscious monkey. *J Physiol* 381: 497-527
- 72) Levy C E, Nichols D S, Schmalbrock P M, Keller P, Chakeres D W, 2001. Functional MRI evidence of cortical reorganization in upper limb stroke hemiplegia treated with constrained-induced movement therapy. *Am J Phys Med Rehabil* 80:4-12
- 72) Liepert J, Bauder H, Miltner W H, Taub E, Weiller C. Treatment-induced cortical reorganisation after stroke in humans. *Stroke* 2000; 31: 1210-1216
- 73) Liepert J, Hamzei F, Weiller C, Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1761-1763
- 74) Lotze M, Markert J, Suaseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci* 2006; 26: 6096-6102
- 75) Loubinoux I, Carel C, Pariente J, Dechaumont S, Albucher J F, Marque P, Manelfe C, Chollet F. Correlation between cerebral reorganisation and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage* 2003; 20:2166-2180
- 76) Maeda F, Keenan J P, Tormos J M, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 800-80
- 77) Mansur C G, Fregni F, Boggio P S, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos C M, Wagner T, Rigonatti S P, Marcolin M A, Pascual-Leone A. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology* 2005; 64: 1802-1894

- 78) *Marconi B, Genovesio A, Gianneti S, Molinari M, Caminiti R. Callosal connections of dorso-lateral premotor cortex. Eur J Neurosci 2003; 18 : 775-788*
- 79) *Martin M, Siebner H R, das TMS –Buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 40, Seite 398-410, Springer 2007*
- 80) *Marshall R S, Perera G M, Lazar R M et al. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. Stroke 2000; 31: 656-661*
- 81) *Merton PA, Morton H B (1980) Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. Nature 285:227*
- 82) *Merton PA, Morton H B (1986) A magnetic stimulator for the human motor cortex (abstract). J. Physiol 381:10P*
- 83) *Meyer B U, Röricht S, Gräfin von Einsiedel H et al. (1995) Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. Brain 118: 429-440*
- 84) *MeyerB U, Voss M. Delay of the execution of rapid finger movement by magnetic stimulation of the ipsilateral hand-associated motor cortex. Exp Brain Res. 2000 oct;134(4):477-82*
- 85) *Mills K R, Murray N M, Hess C W (1987). Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. Neurosurgery 20 : 164-168*
- 86) *Mochizuki H, Huang Y Z, Rothwell J C. Interhemispheric interaction between human premotor and contralateral primary cortex. J. Physiol 2004; 561: 331-338*

- 87) *Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. Ann Neurol 2004;55:400-409*
- 88) *Nelles G, Cramer SC, Schaechter L D, Kaplan J D, Finklestein S P. Quantitative assessment of mirror movements after stroke. Stroke 1998; 6 1182-1187(abstract)*
- 89) *Nowak D A, Grefkes C, Dafotakis M, Eickhoff S, Küst J, Karbe H, Fink G. Effects of Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. Arch Neurol/ Vol 65 (No.6), June 2008*
- 90) *Nowak D A, Grefkes C, Fink G R. Moderne neurophysiologische Therapiestrategien zur Behandlung motorischer Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall. Fortschr Neurol Psychiat 2008; 76: 354-360.*
- 91) *Nowak D A, Grefkes C, Ameli M, Fink G R. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand. Neurorehabil Neural Repair 2009; 23:641-656*
- 92) *Nowak D A, Bösl K, Podubecka J, Carey J R. Non invasive brain stimulation and motor recovery after stroke. Restorative Neurology and Neuroscience 2010;28 (4) : 531-544*
- 93) *Nowak D A, Podubecka J, Bösl K, Theilig S, Gdynia H J. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall 2011, Neurol rehabil 2011 (2): 59-70)*
- 94) *Nudo R J, Wise B M, SiFuentes F, Milliken G W. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. Science 1996; 272:1791-1794*

- 95) Olsson C J, Jonsson B, Nyberg L. *Learning by doing and learning by thinking: an FMRI study of combining motor and mental training. Front Hum Neurosci* 2008; 2:5.
- 96) Orth M, Rothell J C, *The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. Clin Neurophysiol.* 2004 may115(5):1076-82
- 97) Orth M, Benecke R, *das TMS- buch, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 15, Springer* 2007, Seite159-164,
- 98) Pal P K, Hanajima R, Gunrai CA, Li J Y, Wagle-Shukla A, Mogante F, Chen R. *Effect of Neurophysiol* 2005; 94: 1668-1675
- 99) Pascual -Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet L B. *The plastic human brain cortex. Annual Review of Neuroscience.* 2005; 28: 377-401 (abstract)
- 95) Palmer E, Ashby P. *Corticospinal projections to upper limb motoneurons in humans. Journal of Physiology.* 1992; 448: 397-412
- 100) Paternostro-Sluga T et al.. *Reliability and validity of the Medical research Council (MRC) scale and modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy, J Rehabi Med.* 2008 Aug; 40 (8):665-71.doi:10.2340116501977-0235
- 101) Penfield W, Boldrey E (1937). *Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. Brain* 60:389-443
- 102) Picconi B, Tortiglione A, Barone I et al.. *N²B subunit exerts a critical role in postischemic synaptic plasticity. Stroke.* 2006,; 37 (7): 1895-1901, (abstract)
- 103) Pitcher J B, Ogston K M, Miles T S (2003). *Age and sex differences in human motor cortex input-output characteristics. J Physiol* 546: 605-613

- 104) *Plautz E J, Barbay S, Frost S B, Friel K M, Dancause N, Zoubina E V, Stowe A M, Quaney B M, Nudo R J. Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates. Neurol Res 2003;25: 801-810*
- 105) *Prabhu G, Shimazu H, Cerri G, Brochier T, Spinks R L, Maier M A, Lemon R N (2009). Modulation of primary motor cortex outputs from ventral premotor cortex during visually guided grasp in the macaque monkey. J Physiol 587: 1057-1069*
- 106) *Quallo M M, Price C J, Ueno K, Asamizuya T, Cheng K, Lemon R N, Iriki A (2009). Gray and white matter changes associated with tool-use learning in macaque monkeys. Proc Natl Acad Sci USA 106:18379-18384*
- 107) *Ravnborg M, Blinkenberg M, Dahl K (1991). Standardization of facilitation of compound muscle action potentials evoked by magnetic stimulation of the cortex. Results in healthy volunteers and in patients with multiple sclerosis. Encephalogr Clin Neurophysiol 81 : 195-201*
- 108) *Rehme A K, Eickhoff S B, Wang L E, Fink G R, Grefkes C. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. Neuroimage 2012:871-8841 Jan14*
- 109) *Ridding M C, Rothwell J C. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation. Nat Rev Neurosci 2007; 8: 559-56*
- 110) *Rizzo V, Siebner H R, Modugno N et al. (2004) Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. J Physiol 554: 483-495*
- 111) *Rossini P M, Desiato M T, Caramia M D (1992). Age-related changes of motor evoked potentials in healthy humans: non-invasive evaluation of central and peripheral motor tracts excitability and conductivity. Brain Res 593: 14-19*
- 112) *Rossi S, Hallett M, Rossini P M, Pascual-Leone A. Safety, ethical consideration, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in*

- clinical practice and research. Clinical Neuropsychology. 2009; 120 (12): 2008-2039 (full article)*
- 113) Rothwell J C, *Using transcranial magnetic stimulation methods to probe connectivity between motor areas of the brain, Human Movement science 30 (2011) 906-915 (full article)*
- 114) Schallert T, Leasure J L, Kolb B. *Experience-associated structural events, subependymal cellular proliferative activity and functional recovery after injury of the central nervous system. J Cereb Blood Flow Metab 2000; 20: 1513-1528*
- 115) Schlaug G, Renga V, Nair D. *transcranial direct current stimulation in stroke recovery. Arch Neurol 2008; 65: 1571-1576*
- 116) Schluter N D, Rushworth M F, Passingham R E, Mills K R (1998). *Temporary interference in human lateral premotor cortex suggests dominance for the selection of movements. A study using transcranial magnetic stimulation. Brain 121.5: 785-79*
- 117) Schnitzler A, Benecke R (1994). *The silent period after transcranial magnetic stimulation is of exclusive cortical origin: evidence from isolated cortical ischemic lesions in man. Neurosci Lett 180: 41-45*
- 118) Schütz C B aus Detmold *Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vorgelegt Kiel 2007*
- 119) Shimizu T, Hosaki A, Hino T, Sato M, Komori T, Hirai S, Rossini PM. *Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. Brain 2002; 125: 1896-1907*
- 120) Seniow J, Bilik M, Lesniak M, Waldowski K, Iwanski S, Czlonkowska A. *Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in*

rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. neurorehabilitation neural and Repair. In press

- 121) Siebner H, Ziemann U, *Das TMS- Buch, Springer Verlag 2007, Seitenangaben imText*
- 122) Siebner H R, Rothwell J. *Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. Exp Brain Res 2003; 148: 1-16*
- 123) Steyvers M, Etoh S, Suaner D et al. (2003). *High-frequency transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area reduces bimanual coupling during anti-phase but not in-phase movements. Exp brain Res 151: 309-317*
- 124) Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, Watanabe I, Ikoma K. *Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. Stroke. 2005; 36:2681-2686*
- 125) Takeuchi N, Tada T. *Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patient with chronic stroke, J Rehabil Med 2008: 40: 298-303*
- 126) Takeuchi N, Shin-Ichi-Izumi, *Noninvasive Brain stimulation for motor recovery after stroke: mechanisms and future views, Stroke Res Treat. 2012; 584727*
- 127) Takeuchi N, Tada T, Matsuo Y, Ikoma K. *Low-frequency repetitive TMS plus anodal transcranial DCS prevents transient decline in bimanual movement induced by contralesional inhibitory rTMS after stroke. Neurorehabilitation and Neural Repair. 2012; 26 (8): 988-998 (abstract)*
- 128) Talelli P, Rothwell J C. *Does brain stimulation after stroke have a future? Curr Opin Neurol 2006; 19: 543-550*

- 129) Taubert M, Dafotakis M, Sparing R, Eickhoff S, Leuchte S, Fink G, Nowak D A. *Inhibition of the anterior intraparietal area and the dorsal premotor cortex interfere with arbitrary visuo-motor mapping. Clinical Neurophysiology (2009) doi: 10.1016/j.clinph. 2009.11.011*
- 130) Taylor J F. *Group administration of the Hand Test: effects on card pull and responses. J Proj Tech Pers Assess. 1969 Jun;33(3):243-246*
- 131) Topka H, *das TMS-Buch*, Siebner H, Ziemann U, Kapitel 7, Springer 2007, Siete 80-88
- 132) Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P, Filippi M, Rossini PM. *Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the affected and unaffected hemispheres in human stroke. Brain Res 1998; 803: 1-8*
- 133) Van Swieten J C, Koudstaal P J, Visser M C, Schouten H J A, van Gijn J. *Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988; 19:604-7*
- 134) Ward N S, Brown M M, Thompson A J, Frackowiak R S. *Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. Brain 2003; 126: 2476-2496*
- 135) Ward N S, Brown M M, Thompson A J et al. *Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. Brain 2003;126:2476-2496*
- 136) Ward N S, Cohen L G. *Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. Arch Neurol 2004;61:1844-1848*
- 137) Wassermann E M. *Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7,1966. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 108: 1-16*

- 138) Weiller C, Chollet F, Friston K J, Wise R J, Frackowiak R S. *Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. Ann Neurol* 1992; 31: 463-472
- 139) Weiss M M, Siebner H R, *das TMS –Buch*, Siebner HR, Ziemann U, Kapitel 40, Springer 2007, Seite 398-410
- 140) Werhahn K J, Conforto A B, Kadom N, Hallett M, Cohen L G. *Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. Annals of Neurology.* 2003; 54 (4): 464-472 (abstract)
- 141) Weyh T, Siebner H R, *das TMS –Buch*, Siebner H, Ziemann U, Springer 2007, Kapitel 2, Seite 18-26.
- 142) Witte O W, Stoll G. *Delayed and remote effects of focal cortical infarctions: secondary damage and reactive plasticity. Adv Neurol* 1997; 73:207-272
- 143) Wittenberg G F, Chen R, Ishii K, Bushara K O, Eckloff S, Croarkin E et al., 2003. *Constrained induced therapy in stroke: magnetic stimulation, June 5-7, 1996. electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108:1-16
- 144) Ziemann U, Hallet M. *Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor task; further evidence for motor dominance. Clin Neurophysiol* 2001; 112: 107-114
- 145) Ziemann U, Iliac T V, Pauli C, Meintzschel F, Ruge D. *Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation - like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. J neurosci.* 2004;24: 1666-1672
- 146) Ziemann U, *Improving disability in stroke with rTMS. Lancet Neurology* 2005; 4: 454-455

12 TABELLEN

- 1) Seite 36: *Effekte der rTMS über dem dorsalen prämotorischen Kortex auf die Erregbarkeit des ipsilateralen primären motorischen Kortex, Tab. 18.2, Kap. 18, Seite 198; Bäumer T, Münchau A, das TMS-Buch, Siebner H, Ziemann U, Springer Verlag, 2007, Seite 51*
- 2) Seite 62: *Durchschnittswerte für jeden Probanden, Bösl K, Lüdemann-Podubecka J, Maus S, Wiederer R, Ponfick M, Strik H, Nowak DA. Inhibition of the contralesional dorsal premotor cortex to enhance motor function of the affected hand after stroke, Neurologische Fachklinik Kipfenberg, Kipfenberg Germany, Dep. of Neurology, University Hospital, Philipps-University, Marburg, Germany, article under submission. 2012*

13 ABBILDUNGEN

- 1) Seite 7: *Neurale Aktivität während Bewegungen der rechten oder linken Hand bei gesunden und Schlaganfallpatienten mit linkshirnigen subkortikalen Läsionen. Christian Grefkes, Gereon Fink, Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches, 2011, BRAIN, 134; 1264-1276, adapted from Grefkes et al., 2008b, with permission.*
- 2) Seite 10: *Abb. 3.1, Duus, Motorisches Primärgebiet/ Gyrus praecentralis (Area 4), prämotorischer Kortex (Area 6) und präfrontales Augenfeld (Area 8) Neurologisch-topische Diagnostik, (Bähr M, Frotscher M) 8. Auflage, Thieme 2003, Seite 58*
- 3) Seite 11: *Abb. 3.2, Duus, (Bähr M, Frotscher M), Neurologisch-topische Diagnostik, Kapitel 3, Seite 58, 8. Auflage, Thieme 2003*

- 4) Seite 13: Abb. 9.18, *Primäre Rindenfelder*, Duus, *Neurologisch-topische Diagnostik*, Bähr M, Frotscher M, 8.Auflage, Thieme 2003, Kapitel 9, Seite 373
- 5) Seite 15: Abb. 9.16, Duus, *Die wichtigsten Assoziationsbündel sowie Kommissurenfasern (schematische Darstellung)*, *Neurologisch-topische Diagnostik*, (Bähr M, Frotscher M) 8. Auflage, Thieme 2003, Seite 368
- 6) Seite 21: Abb.1, *Neuro Rehabil* 2011; 17 (2):59-70, D.A. Nowak, H.-J.Gdynia, S. Theilig, K.Bösl, J.Podubecka, *Die repetitive transkranielle Magnetstimulation in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall*
- 7) Seite 24: Abb.2, *Die repetitive transkranielle Magnetstimulation in der Rehabilitation von Handfunktionsstörungen nach Schlaganfall. Neurol Rehabil* 2011;17 (2): 59-70, Nowak DA, H.-J.Gdynia, Theilig S., Bösl K, Podubecka J
- 8) Seite 26: Abb. Synopsis über die veränderte Konnektivität zwischen kortikalen Arealen nach Schlaganfall. Figure 3, *Brain*, 2011: 134; 1264-1276, Grefkes C, Fink
- 9) Seite 32: Abb. 2.3 a, b, Thomas Weyh, Hartwig Roman Siebner, Siebner H, *das TMS- Buch*, Ziemann U, Kap. 2, Springer Verlag 2007, Seite 24
- 10) Seite 39: Abb. 40.5, Michael Martin, Hartwig Roman Siebner, *das TMS- Buch*, Siebner H, Ziemann U, Kap. 40, Springer Verlag 2007, Seite 409
- 11) Seite 48: Abb. 4, *Neurologie & Rehabilitation 2-2011*, J. Podubecka et al., Seite 64
- 12) Seite 50: Abb. 3.2 a-c, Siebner H, Ziemann U, Kap. 3, Seite 35, *Das TMS- Buch*, Springer Verlag 2007
- 13) Seite 51: Abb. 5.2 a, b, Alain Kaelin-Lang, *das TMS- Buch*, Siebner H, Ziemann U, Kap. 5, Springer Verlag 2007, Seite 65
- 14) Seite 54: Abb.15.1, Michael Orth, Rainer Bennecke, *das TMS- Buch*, Siebner H, Ziemann U, Kap. 15, Springer Verlag 2007, Seite 160

- 15) Seite 57: Abb. 15.2 a-c, Michael Orth, Rainer Bennecke, das TMS- Buch, Siebner H, Ziemann U, Kap. 15, Springer Verlag 2007, Seite 164
- 16) Seite 59: Abb. 18.1 a, b, Tobias Bäumer, Alexander Münchau, das TMS-Buch, Siebner H, Ziemann U, Kap. 18, Springer Verlag 2007, Seite 193
- 17) Seite 64: Internet, http://www.kleeblatt-ggmbh.de/fileadmin/kleeblatt/user_upload/PDF/Mini-Mental-Status-Test.pdf
- 18) Seite 69: Internet, <http://www.allgemeinarzt-online.de>, NIHSS
- 19) Seite 74: Abb. Aus der Bedienungsanleitung des Magstim
- 20) Seite 76: Abb. Aus der Bedienungsanleitung des Magstim
- 21) Seite 80: Abb. 7.3 a, b, Helge Topka, das TMS-buch, Siebner H, Ziemann U, Kap. 7, Springer-Verlag 2007, Seite 85
- 22) Seite 83: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung
- 23) Seite 86: Balkendiagramme der Ergebnisse des JTT, Bösl K, Lüdemann-Podubecka J, Maus S, Wiederer R, Ponfick M, Strik H, Nowak DA. Inhibition of the contralesional dorsal premotor cortex to enhance motor function of the affected hand after stroke, Neurologische Fachklinik Kipfenberg, Kipfenberg Germany, Dep. of Neurology, University Hospital, Philipps-University, Marburg, Germany, article under submission. 2012
- 24) Seite 86: Abb. der Durchschnittsgruppenwerte der kortiko-spinalen Erregbarkeit, (MEP Größe), der Durchschnittsgruppenwerte der langanhaltenden Hemmung, (CSP Dauer) und der Durchschnittsgruppenwerte der interhemisphärischen Hemmung (ISP Dauer) vom linken/ kontraläsionellen zum rechten/ ipsiläsionellen M1, der Baseline und nach 1 Hz rTMS über dem

linken/ kontraläsionellen prämotorischen Kortex von gesunden Probanden und Schlaganfallpatienten. Bösl K, Lüdemann-Podubecka J, Maus S, Wiederer R, Ponfick M, Strik H, Nowak DA. Inhibition of the contralesional dorsal premotor cortex to enhance motor function of the affected hand after stroke, Neurologische Fachklinik Kipfenberg, Kipfenberg Germany, Dep. of Neurology, University Hospital, Philipps-University, Marburg, Germany, article under submission. 2012.

- 25) *Seite 90: Abb. der prozentualen individuellen Durchschnittswerte der Veränderung der interhemisphärischen Hemmung (vom kontraläsionellen zum ipsiläsionellen M1) von der Baseline an versus der individuellen Durchschnittswerte der Veränderungen des JTT score der betroffenen Hand bei Schlaganfallpatienten. Bösl K, Lüdemann-Podubecka J, Maus S, Wiederer R, Ponfick M, Strik H, Nowak DA. Inhibition of the contralesional dorsal premotor cortex to enhance motor function of the affected hand after stroke, Neurologische Fachklinik Kipfenberg, Kipfenberg Germany, Dep. of Neurology, University Hospital, Philipps-University, Marburg, Germany, article under submission. 2012*

14 ABKÜRZUNGEN

a.-p./p.-a.	anterior – posterior/ posterior-anterior
AMT	active motor threshold, kortikale motorische Reizschwelle bei Voraktivierung
CSP	contralateral cortical silent period, kontralaterale kortikale Innervationsstille
CIMT	constrained induced movement therapy
ICF	intracortical facilitation
IHI	interhemispheric inhibition, interhemisphärische Hemmung
IOD 1 (FDI)	first dorsal interosseus muscle, M. interosseus dorsalis manus I
ISP	ipsilateral cortical silent period, ipsilaterale kortikale Innervationsstille
ISI	interstimulus interval, Interstimulusintervall
JTT	Jebsen-Taylor-Test
M1	primary motor cortex, primärer Motorkortex
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
MEP	motor evoked potential, motorisch evozierte Potentiale
MSAP	compound muscle action potential, Muskelsummenaktionspotential

rTMS	repetitive transcranial magnetic stimulation, repetitive transkranielle Magnetstimulation
RMT	resting motor threshold, kortikale motorische Reizschwelle in Ruhe
PET	positron emission tomography, Positronenemissionstomografie
PMd	dorsal lateral premotor cortex
PMC	premotor cortex
SICI	short interval intracortical inhibition
SMA	supplementary motor area
TCI	transcallosal inhibition
ZML (CMCT)	central motor conduction time, zentralmotorische Leitungszeit

Verzeichnis der akademischen Lehrer:

Meine akademischen Lehrer waren Damen/ Herren in Berlin : Dr. Baum, Prof. Dr. Baumgarten, Prof. Dr. Büchsel, Dr. Filler, Prof. Dr. Gaedicke, Dr. Girke, Prof. Dr. Hahn, Prof. Dr. Helge, Prof. Dr. Helmchen, Prof. Dr. Hetzer, Prof. Dr. Jahnke, Prof. Dr. Kulozik, Prof. Maxeiner, Dr. Nowacki, Prof. Dr. Rosemeier, Dr. Schachtel, Prof. Dr. Schimmelpfennig, Dr. Singer, Prof. Dr. Waetke, Prof. Dr. Weber.

Danksagung:

Ich danke meinem Doktorvater, Prof. Dr. Nowak für die Überlassung des Themas der Promotion und seine freundliche Unterstützung und hilfreichen Erklärungen während der Arbeit. Ich danke Frau Podubecka und Frau Bösl für ihre Anleitung und Unterstützung bei der Versuchsdurchführung , sowie für ihre Freundlichkeit.

Außerdem danke ich meinem Freund und Lebensgefährten für seine Geduld und Unterstützung, sowie meiner Familie und meinen Freunden für den moralischen Beistand.

Ehrenwörtliche Erklärung:

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel: Hemmung des kontraläsionellen dorsalen prämotorischen Kortex zur Verbesserung der Funktion der betroffenen Hand nach Schlaganfall mit 1 Hz rTMS in der neurologischen Klinik Kipfenberg unter der Leitung von Prof. Dr. D.A. Nowak mit Unterstützung von Frau J. Podubecka und Frau K Bösl ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in-oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ingolstadt, 21.01.2014

Susanne Maus